

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO–MATEMATIČKI FAKULTET
MATEMATIČKI ODSJEK

Jela Galić

**Analiza i vizualizacija
neuromagnetskih signala**

Diplomski rad

Voditelj rada:
Lavoslav Čaklović

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad obranjen je dana _____ pred ispitnim povjerenstvom
u sastavu:

1. _____, predsjednik
2. _____, član
3. _____, član

Povjerenstvo je rad ocijenilo ocjenom _____.

Potpisi članova povjerenstva:

1. _____
2. _____
3. _____

Ovaj diplomski rad posvećujem svojim roditeljima Mariji i Zvonku, sestri Ivani i bratu Petru.

Od srca se zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Lavoslavu Čaklović i dr. sc. Sanji Josef Golubić na nesebičnom zalaganju, uloženom vremenu, savjetima, a ponajviše na strpljenju pri izradi diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem tetama Aniti, Miri i Ivani koje su uvijek bile uz mene od kad sam došla u Zagreb.

♡Naposljetku, zahvaljujem se Juri na neizmjernoj podršci za vrijeme studiranja.♡

Sadržaj

1	Osnovna načela neurofiziologije	3
1.1	Stanična građa živčanog sustava	3
1.1.1	Neuron	3
1.1.2	Sinapsa	5
1.2	Prijenos živčanih impulsa	6
1.2.1	Membranski potencijal	6
1.2.2	Akcijski potencijal	8
1.2.3	Postsinaptički potencijal	9
2	Magnetoencefalografija	12
2.1	Metode za oslikavanje mozga	12
2.1.1	Metode strukturnog oslikavanja	12
2.1.2	Metode funkcionalnog oslikavanja	13
2.2	Što mjeri magnetoencefalografija?	15
2.2.1	Izvori neuromagnetskog polja	15
2.3	Mjerenje neuromagnetskog polja i utjecaj šuma	17
2.3.1	Neuromagnetski senzori	19
2.3.2	Magnetski zasjenjena soba	21
2.3.3	Eksperimentalno i analitičko uklanjanje šuma	22
2.4	Predobrada MEG podataka	23
2.5	Obrada i prikaz MEG podataka	24
2.5.1	Spektralna analiza	27
2.5.2	Morfološka analiza	28
3	Motivacija i ciljevi	30
3.1	Specifični ciljevi	31
4	Metode	32
4.1	MEG podatci	32
4.2	Elekta Neuromag	32

4.3	Programski jezik R u statističkoj obradi eksperimentalnih podataka	35
4.3.1	Funkcije i paketi u programskom okruženju R	36
4.4	Grafičko korisničko sučelje u programskom okruženju R	37
4.4.1	NC.file	38
4.5	RMS	39
5	Rezultati	40
5.1	MEG_VIEW.R	41
5.1.1	Dizajn	41
5.2	Grafičko korisničko sučelje “ <i>MEG VIEW</i> ”	45
5.2.1	Izbor <i>Plot</i>	46
5.2.2	Izbor <i>RMS-plot</i>	50
6	Diskusija	53
7	Prilozi	57
7.1	lib.senzori.R	57
7.1.1	Funkcija <i>crtaj_group_wave</i>	62
7.1.2	Funkcija <i>crtaj_rms_wave</i>	64
7.2	MEG_VIEW.R	65
	Bibliografija	73

Uvod

Magnetoencefalografija je neinvazivna funkcionalna metoda oslikavanja mozga koja mjeri ekstremno slaba magnetska polja izvan glave ispitanika koja su posljedica normalne neuronske aktivnosti. Vrlo slaba jakost neuromagnetskih polja u odnosu na magnetske smetnje okoline zahtjeva upotrebu superosjetljivih magnetskih senzora gusto raspodijeljenih oko glave, mjerenja unutar magnetski zasjenjene sobe te primjenu složenih eksperimentalnih i računalnih metoda za uklanjanje različitih vrsta smetnji. Vremenski promjenjiva neuromagnetska polja na udaljenosti nekoliko centimetara od strujnih izvora u mozgu mjere se s nekoliko stotina složenih senzorskih jedinica s vremenom uzorkovanja od 1 ms tijekom tipičnog vremenskog intervala reda veličine nekoliko sekundi. Svaka senzorska jedinica se sastoji od tri ortogonalno postavljena magnetometra, istovrsna ili različitog tipa konstrukcije. Ovakav dizajn magnetoencefalografskih mjerenja rezultira matricom podataka tipične dimenzije 306×1000 (broj senzora \times vremenski interval mjerenja) za svaki neuromagnetski odgovor izazvan izlaganjem ispitanika vanjskom podražaju. Slab odnos signal/šum zahtjeva najmanje 100 ponavljanja istovrsnih mjerenja pa magnetoencefalografski eksperiment tipično rezultira sa minimalno 100 matrica dimenzije 306×1000 za svakog ispitanika po podražaju. Za manipulaciju i analizu ovako ekstenzivnog skupa podataka sakupljenih eksperimentom od velike je važnosti kvalitetna i efikasna vizualizacija rezultata mjerenja. Predobrada podataka uključuje usrednjavanje signala skupljenog na svakom senzoru s obzirom na broj ponavljanja mjerenja, vizualizaciju signala za svaki senzor te izračun i vizualizaciju efektivnog signala s obzirom na vrstu senzora, prostornu lokaciju i vremenski interval od interesa kako bi se omogućila usporedba evociranih odgovora preko ispitanika.

Ideja i tema ovog diplomskog rada motivirana je prikazom mogućnosti programskog okruženja **R** u izradi grafičkog korisničkog sučelja za vizualizaciju rezultata magnetoencefalografskih mjerenja te njegovom primjenom u znanstvenom istraživanju. Budući da je slobodnog dohvata, korištenje programskog okruženja **R** rašireno je u svjetskoj znanstvenoj zajednici, no u Hrvatskoj se još uvijek slabo koristi. **R** predstavlja integrirano programsko okruženje za upravljanje podacima, računanje i grafički prikaz. Najčešće se koristi kao moćan statistički sustav u čijem okruženju su ugrađene klasične i moderne statističke tehnike. Obzirom na potrebe znanstvene, a osobito medicinske zajednice za jednostavnim grafičkim sučeljem koje će pojednostaviti vizualizaciju kompleksnih i ekstenzivnih

rezultata mjerenja promjenjivih neuromagnetskih polja, a koja se istovremeno mjere na više stotina senzora, korisno je razviti takav alat u okruženju besplatnog sustava **R** koji predstavlja odličnu alternativu za komercijalne pakete poput *Mathematica*-e ili *MatLab*-a.

Prvo poglavlje ovog rada uvodi osnove neurofiziologije potrebne za razumijevanje izvora i nastanka neuromagnetskih polja koja se mjere magnetoencefalografskim uređajem.

Drugo poglavlje opisuje osnove magnetoencefalografije te vrste i konstrukciju osjetljivih senzora koji mjere ultraslaba neuromagnetska polja. Opisani su i načini predobrade podataka te su dani primjeri vizualizacije rezultata magnetoencefalografskih mjerenja.

U trećem poglavlju izloženi su specifični ciljevi i motivacija za pisanje diplomskog rada.

Četvrto poglavlje daje pregled metoda koje su se koristile u izradi grafičkog korisničkog sučelja te opis funkcija koje su se pritom koristile u programskom jeziku **R**.

U petom poglavlju prikazani su rezultati, odnosno pregled svih opcija izgrađenog korisničkog sučelja na primjeru eksperimentalnog mjerenja neuromagnetskih polja evociranih izlaganjem jednostavnim tonovima.

Rezultati su diskutirani u šestom poglavlju te su dani razlozi odabira programskog jezika **R** kao platforme za izradu grafičkog korisničkog sučelja.

Poglavlje 1

Osnovna načela neurofiziologije

Živčani sustav je jedinstven po golemoj složenosti misaonih procesa i kontroliranih postupaka koje može obavljati. Svake minute prima milijune pojedinačnih informacija iz različitih osjetnih živaca i osjetnih organa, te ih sve integrira i određuje na koji način će tijelo reagirati. Središnji živčani sustav sastoji se od mozga i kralježnične moždine.

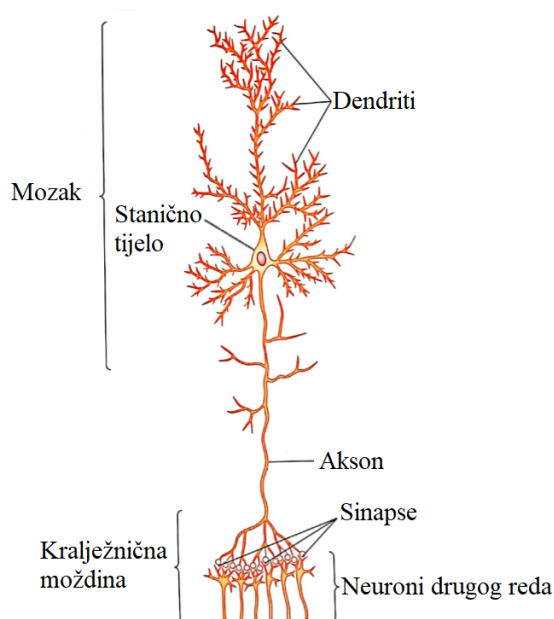
Mozak se dijeli na dvije hemisfere razdvojene glavnom longitudinalnom brazdom. Svaka hemisfera, točnije kora velikog mozga-korteks, funkcionalno se dijeli na zasebne režnjeve (lobuse): frontalni (čeoni), parijetalni (tjemeni), temporalni (sljepoočni) i okcipitalni (zatiljni) režanj.

Glavna strukturna i funkcionalna jedinica živčanog sustava je neuron (živčana stanica) čija je zadaća primanje, vođenje te prijenos živčanih impulsa uzrokovanih različitim podražajima iz okoline ili organizma samog. U središnjem živčanom sustavu postoji obilje različitih oblika neurona, a njihovi međusobni odnosi još uvijek nisu dovoljno istraženi. No, unatoč složenosti i varijabilnosti različitih oblika neurona, na svakom neuronu možemo razlikovati određene funkcionalno specijalizirane dijelove.

1.1 Stanična građa živčanog sustava

1.1.1 Neuron

Neuron je građen od dendrita, tijela stanice, aksona i presinaptičkog aksonskog završetka kako je prikazano na slici 1.1. Svaki neuron ima dvije vrste staničnih nastavaka - jedan akson i jedan ili više dendrita. Dendriti služe prijemu živčanih impulsa i njihovom vođenju duž membrane te "prevođenju" ulaznog signala u unutarstanične biokemijske signale. Na krajevima dendrita nalaze se dendritski spinovi ili trnovi koji omogućuju bolji sinaptički kontakt s drugim neuronima.

Slika 1.1: Neuron¹

Tijelo stanice ili soma sastoji se od jezgre koja je okružena jezgrinom membranom. Akson je produžetak neurona koji započinje na tijelu stanice s aksonskim brežuljkom. Aksonski brežuljak se nastavlja u početni odsječak aksona koji gotovo uvijek ima pobočne ogranke (aksonske kolaterale), a završava sa manje ili više opsežnim završnim razgrananjem (teledendroni). Novi živčani impuls nastaje u području aksonskog brežuljka i početnog odsječka aksona gdje počinje putovati duž aksona. Pojedinačni ogranak teledendrona je presinaptički aksonski završetak koji završava lukovičastim proširenjima odnosno završnim čvorićima u kojima se nalaze neurotransmiteri (neuroprijenosnici). Presinaptički aksonski završeci, odnosno završni čvorići, stupaju u tijesni i izravni dodir sa specijaliziranim djelićem membrane drugih (postsinaptičkih) neurona ili drugih ciljnih stanica. Na taj način nastaje posebni strukturno-funkcionalni spoj koji se zove sinapsa. Sinapsa je glavno mjesto interakcije između neurona i služi prijenosu impulsa s jednog na drugi neuron. Sinapse su razmještene uglavnom po dendritima, dendritičkim trnovima i somi neurona ali mogu biti smještene i na početnom odsječku te presinaptičkom završetku aksona (Judaš and Kostović, 2001).

¹Prilagođeno prema (Guyton and Hall, 2017).

Piramidni neuroni

Najzastupljeniji neuroni u moždanoj kori su piramidni neuroni (slika 1.2) i zvjezdasti neuroni. Udio piramidnih neurona u moždanoj kori iznosi između 70% i 85%. Tipičan piramidni neuron ima tijelo u obliku stošca s jednim debelim dendritom koji je usmjeren okomito na površinu moždane kore gdje se grana, nekoliko dendrita koji polaze sa some i usmjereni su prema bijeloj tvari te duge aksone koji ulaze u bijelu tvar kao vlakna. Najzastupljeniji neurotransmiter kod piramidnih neurona je glutamat (Judaš and Kostović, 2001).



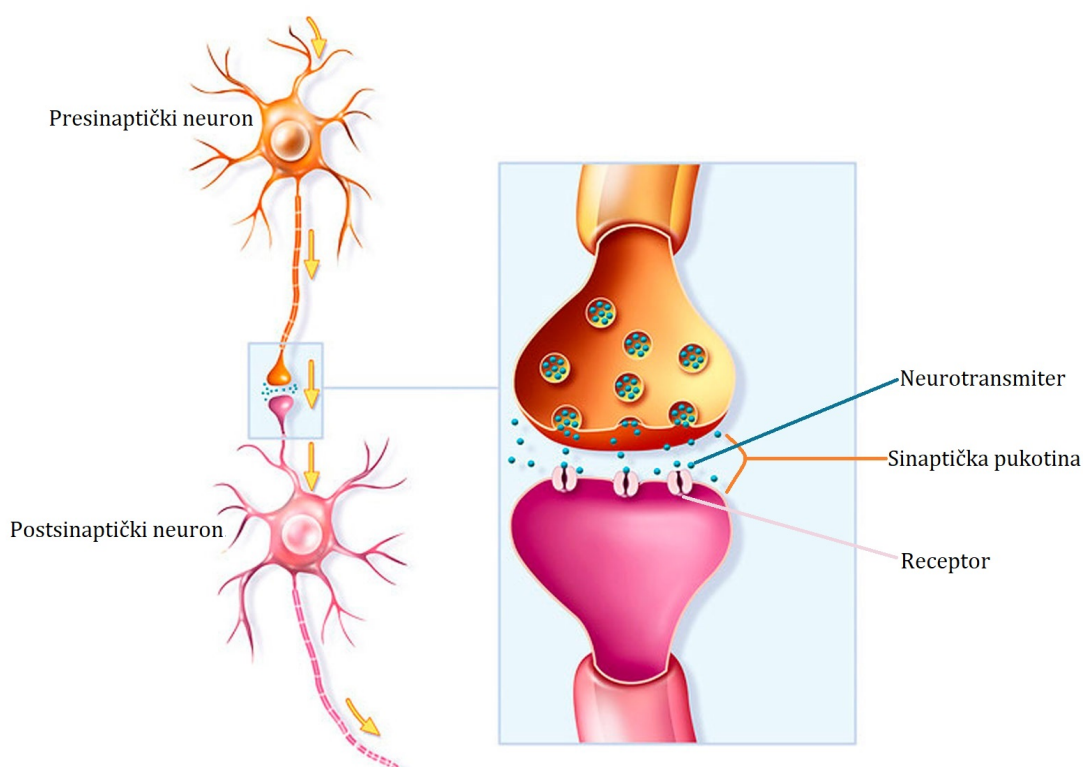
Slika 1.2: Piramidni neuron²

1.1.2 Sinapsa

Sinapsa prikazana na slici 1.3 sastoji se od presinaptičkog elementa (završetak aksona), sinaptičke pukotine i postsinaptičkog elementa (djelić membrane ciljane stanice).

Presinaptički element je najčešće aksonski završetak jednog neurona koji sadrži sinaptičke mjehuriće i mitohondrije. Postsinaptički element je dendrit drugog neurona koji sadrži receptore i ionske kanale. Pukotina između presinaptičkog elementa i postsinaptičkog elementa, ispunjena posebnim i složenim molekularnim sastavom, naziva se sinaptička pukotina. Sinapse mogu biti kemijske i električne. Gotovo sve sinapse u središnjem živčanom sustavu su kemijske sinapse čija je karakteristika prijenos impulsa u jednom smjeru. (Judaš and Kostović, 2001).

²Preuzeto s <https://www.jneurosci.org/content/16/10/3209> datuma 18.9.2018. i prilagođeno.

Slika 1.3: Sinapsa³

1.2 Prijenos živčanih impulsa

1.2.1 Membranski potencijal

Biološki procesi na kojima se temelje signalne funkcije neurona su upravljana egzocitoza i usmjereno kretanje proteina. Egzocitozom se signalne molekule izlučuju u sinaptičku pukotinu, čime se omogućuje njihov prijenos postsinaptičkim neuronima čiji su dendriti uronjeni u istu sinapsu. Sinaptički prijenos je glavni mehanizam međustanične signalizacije u središnjem živčanom sustavu. Usmjereno kretanje proteina (neurotransmitera) kroz živčanu stanicu postsinaptičkog neurona omogućuje razmještanje različitih proteina u različitim dijelovima njegove membrane. Kapacitet i otpor su dva glavna električna svojstva stanične membrane neurona koja omogućuju električnu vodljivost membrane. Iz-

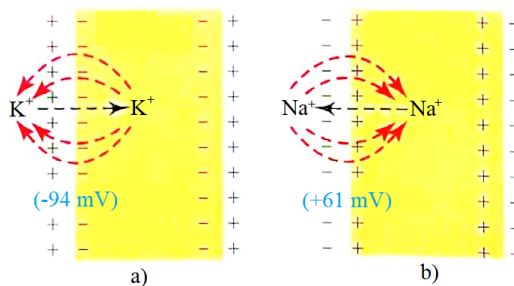
³Preuzeto s <https://edutorij.e-skole.hr/share/proxy/alfresco-noauth/edutorij/api/proxy-guest/4f77c550-2b26-4717-b65e-82b845685f3f/biologija-8/m03/kazalo-multimedije/index.html> datuma 11.10.2018. i prilagođeno.

olacijski lipidni dvosloj membrani omogućuje da djeluje kao električni kondenzator, a u njega uklopljeni proteinski ionski kanali membrani omogućuju da djeluje kao otpornik. Stanična membrana je odabirno propusna pregrada između stanice i njezine okoline. Promjenu pobudljivosti membrane uzrokuju nadzirani prolazi kationa i aniona kroz staničnu membranu pri čemu su unutarstanična i izvanstanična tekućina elektrolitne otopine, a ioni su pokretljivi nosači električnog naboja.

Koncentracije iona su različite s obje strane stanične membrane, stoga je i električni potencijal na svakoj strani membrane različit pa se takav potencijal naziva membranskim potencijalom.

Ioni prolaze kroz membranu putem dva osnovna tipa transmembranskih kanala: kemijski vođeni (koncentracijski gradijent) i naponski vođeni (gradijent električnog potencijala). Prolazak iona kroz membranu posljedica je koncentracijskog gradijenta i električnog polja kojeg stvara raspodjela naboja iona. Koncentracijski i električni gradijent čine zajedno elektrokemijski gradijent.

Membranskom potencijalu stanice u mirovanju doprinose pasivni prolasci iona kroz membranu procesom difuzije niz koncentracijski gradijent te natrij-kalij (Na-K) pumpa kao primarni aktivni oblik transporta iona suprotno koncentracijskom gradijentu preko membrane s ciljem održavanja ravnoteže elektrokemijskih sila. Elektrokemijska sila pokreće molekule iz područja više koncentracije u područje niže koncentracije, odnosno niz njihov koncentracijski gradijent.



Slika 1.4: Difuzijski potencijal⁴

Unutar aksona nalazi se velika koncentracija iona kalija, dok je koncentracija kalijevih iona na vanjskoj strani vrlo mala kao što je prikazano na slici 1.4-a. Pretpostavka je da je membrana tada propusna za kalijeve ione, a nepropusna za ostale ione. Veliki broj kalijevih iona difundira kroz membranu zbog velikog koncentracijskog gradijenta kalija u smjeru od unutra prema van. Izlazeći vani, ti ioni nose pozitivne električne naboje pa se s vanjske

⁴Prilagođeno prema (Guyton and Hall, 2017).

strane membrane stvara pozitivni potencijal, a posljedica toga je i postizanje negativnijeg potencijala s unutarnje strane membrane. Za približno jednu milisekundu razlika potencijala s unutarnje i vanjske strane membrane, zvana difuzijski potencijal, postane dovoljna velika da zaustavi daljnju netodifuziju kalijevih iona prema van. Razlika potencijala koja je za to potrebna iznosi oko $-94mV$, s negativnošću na unutarnjoj strani membrane.

Na slici 1.4-b) prikazan je slučaj velikom koncentracijom natrijevih iona s vanjske strane membrane i s malom koncentracijom natrijevih iona s unutarnje strane membrane. Sada je pretpostavka da je membrana visoko propusna za pozitivno nabijene ione natrija te nepropusna za ostale ione. Difuzija natrijevih iona prema unutra stvara membranski potencijal, suprotne polarnosti od onog na slici 1.4-a), odnosno s negativnošću izvana i pozitivnošću iznutra. Taj difuzijski potencijal zaustavlja daljnju netodifuziju natrijevih iona prema unutra i iznosi $+61mV$, s pozitivnošću na unutarnjoj strani membrane (Guyton and Hall, 2017).

1.2.2 Akcijski potencijal

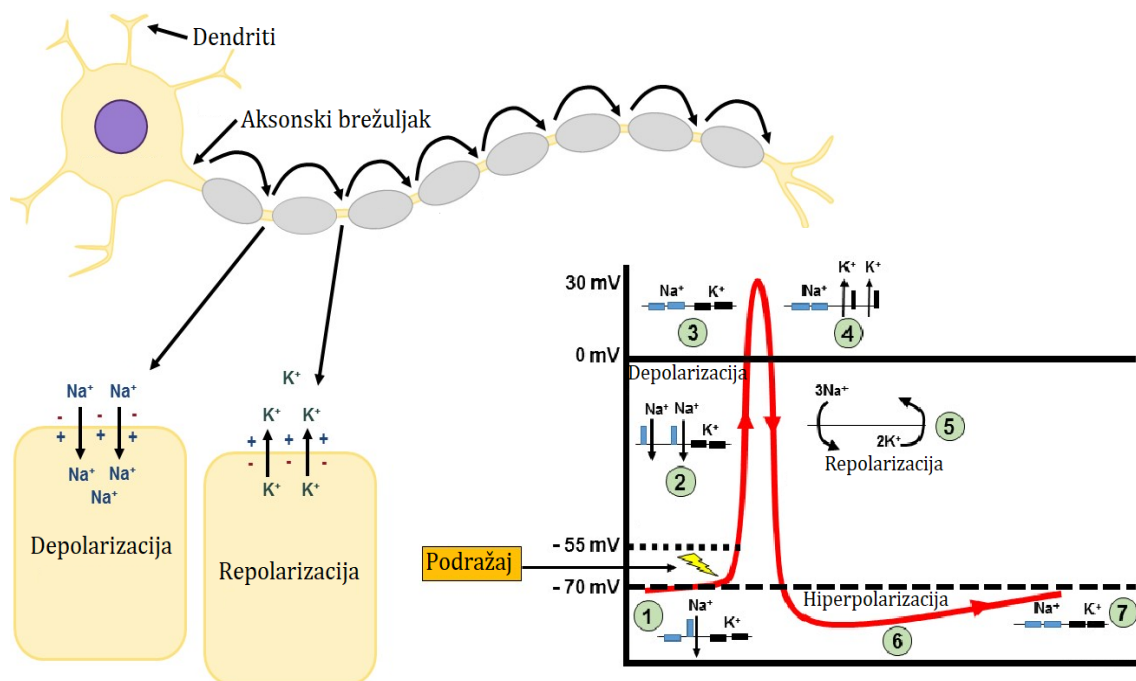
Živčani impuls nastaje samo ako podražaj na aksonskom brežuljku prijeđe određenu graničnu vrijednost potencijala koji uzrokuje naglo otvaranje naponski vođenih transmembranskih kanala. Kada je granična vrijednost prijeđena, na mjestu stimulacije stvara se impuls koji se zove akcijski potencijal.

Akcijski potencijal je impuls vrijednosti od oko $100mV$ koji traje 1 do $2ms$, širi se duž aksona konstantnom brzinom ne gubeći svoju vrijednost. Brzina širenja impulsa ovisi o tipu aksona (brzi aksoni prenose impuls brzinom oko $100\frac{m}{s}$). Dolazak impulsa karakterizira porast potencijala unutar aksona od negativne vrijednosti u stanju mirovanja koja iznosi $-70mV$ do oko $+30mV$. Potencijal tada ubrzano opada do vrijednosti oko $-90mV$ te se polagano vraća u stanje mirovanja.

Akcijski impuls počinje kada membrana aksona postane visoko propusna za ione natrija (na mjestu generacije impulsa). Ioni natrija naglo ulaze u akson, poništavaju negativne naboje i dovode potencijal unutar aksona na pozitivnu vrijednost (depolarizacija). Depolarizacija traje kratko te nakon nje dolazi do repolarizacije i hiperpolarizacije. Membrana aksona zatvara prolaz ionima natrija i postaje propusna za ione kalija. Ioni kalija tada izlaze (dogđa se repolarizacija), a potencijal unutar aksona postupno pada na negativnu vrijednost malo ispod potencijala mirovanja (hiperpolarizacija). Potencijal se vraća na razinu vrijednosti membranskog potencijala u mirovanju pomoću natrij-kalij pumpe. Kompletni proces depolarizacije i repolarizacije zove se akcijski potencijal.

Nakon nekoliko milisekundi potencijal aksona se, kroz period oporavka, vraća u stanje mirovanja i taj dio aksona može primiti novi impuls. Period oporavka se dijeli na apsolutni refraktorni period u kojem ne može nastati akcijski potencijal te relativni refraktorni period u kojem akcijski potencijal može nastati prilikom jačeg podražaja. Akcijski potencijal se

širi skokovito kako je prikazano na slici 1.5. (Davidovits, 2008; Guyton and Hall, 2017)



Slika 1.5: Akcijski potencijal⁵

1.2.3 Postsinaptički potencijal

Dvije su vrste postsinaptičkog potencijala: inhibicijski postsinaptički potencijal (IPSP) i ekscitacijski postsinaptički potencijal (EPSP). Kada se neurotransmiter veže na odgovarajući receptor, ionski kanal se otvori i kroz njega protječu ioni. Zbog toga se javlja ionska struja koja depolarizira ili hiperpolarizira staničnu membranu ovisno o smjeru kretanja i naravi iona. IPSP je najčešće posljedica ulaska kloridnih iona, a EPSP natrijevih iona u postsinaptički element. EPSP i IPSP imaju suprotne učinke na ekscitabilnost postsinaptičkog neurona.

EPSP je djelomična depolarizacija dijela postsinaptičke membrane koja se opaža kao mali depolarizirajući potencijal koji traje vrlo kratko (1 ms ili tek nekoliko desetina milisekunde). Taj potencijal se širi na mali okolni dio membrane vođenjem i sam po sebi

⁵Preuzeto s <https://step1.medbullets.com/neurology/113052/action-potential-basics> datuma 25.8.2018. i prilagođeno

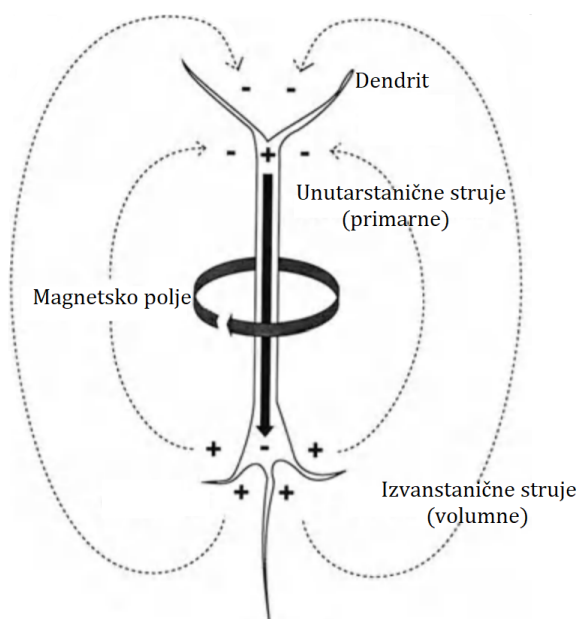
u pravilu ne može izazvati ekscitaciju cijelog postsinaptičkog neurona. No, EPSP imaju bitno svojstvo: mogu se zbrajati u vremenu i prostoru.

Ako drugi signal stigne do sinapse prije nego što se izgube depolarizacijski učinci izazvani prethodnim signalom, učinci prvog i drugog EPSP se zbrajaju - to je vremensko zbrajanje (temporalna sumacija) EPSP. Pored toga, ako se u dovoljno kratkom razdoblju (tj. gotovo istodobno) pojavi nekoliko EPSP u nekoliko susjednih sinapsi, mogu se zbrojiti i njihovi učinci - to je prostorno zbrajanje (prostorna sumacija) EPSP. Ta dva procesa su ključne odrednice funkcionalnog značenja postsinaptičkih potencijala, jer mogu proizvesti kritičnu razinu depolarizacije što se uspije proširiti do zone okidanja (aksonskog brežuljka i početnog odsječka aksona) i izazvati nastanak akcijskog potencijala postsinaptičkog neurona. Tek kad se to dogodi, govori se o ekscitaciji postsinaptičkog neurona.

IPSP je lokalna hiperpolarizacija postsinaptičke membrane, a opisani mehanizmi prostornog i vremenskog zbrajanja vrijede i u tom slučaju. Ukratko, ekscitacija posredovanjem EPSP je proces koji povećava vjerojatnost nastanka akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu, a inhibicija posredovanjem IPSP je upravo suprotan proces koji smanjuje vjerojatnost nastanka akcijskog potencijala u postsinaptičkom neuronu.

Svaki neuron u središnjem živčanom sustavu neprekidno prima stotine ili tisuće i ekscitacijskih i inhibicijskih sinaptičkih signala. Stoga je nastanak akcijskog potencijala u zoni okidanja takvog neurona posljedica odnosa ukupnog zbroja ekscitacijskih i zbroja inhibicijskih učinaka. Drugim riječima, akcijski potencijal nastaje tek kad ukupna količina ekscitacije u dovoljnoj mjeri nadmaši ukupnu količinu inhibicije, pa se tako uspije proširiti do zone okidanja. Stoga se obično kaže da neuron djeluje kao integrator, tj. integracijska naprava koja "zbraja i oduzima" ukupnu ekscitaciju i inhibiciju i na temelju "izračunate vrijednosti" stvara (ili ne stvara) novi akcijski potencijal, odnosno predstavlja digitalni (binarni) element (Judaš and Kostović, 2001). EPSP rezultiraju aktivnim unutarstaničnim izvorima struje i izvanstaničnim ponorima struje na sinapsi te pasivnim unutarstaničnim ponorima i izvanstaničnim izvorima struje na somi neurona. Za razliku od EPSP, IPSP rezultiraju aktivnim unutarstaničnim ponorima struje i izvanstaničnim izvorima struje na sinapsi. Stoga nastaju unutarstanične (primarne) struje i izvanstanične (sekundarne ili volumne) struje (slika 1.6).

Piramidni neuroni su ekscitacijski pa su oni najveći izvor ekscitacijskih postsinaptičkih potencijala u moždanoj kori. Postsinaptički potencijali induciraju unutarstanične struje kroz dendrite postsinaptičkih neurona koje mjeri MEG i izvanstanične struje koje mjeri EEG. Elektromagnetskim poljima mjenjenim izvan glave doprinosi i prostorna sumacija primarnih struja kroz dendrite, a koja značajno ovisi o morfologiji neurona. Za razliku od simetrične konfiguracije dendrita u zvjezdastim neuronima, linearna konfiguracija kod piramidnih neurona te grananje dendrita okomito na površinu glave značajno doprinosi sumaciji polja na površini glave.



Slika 1.6: Nastanak unutarstaničnih i izvanstaničnih struja. Ekscitacijski postsinaptički potencijali rezultiraju aktivnim unutarstaničnim izvorima struje (+) i izvanstaničnim ponorima struje (-) na sinapsi te pasivnim unutarstaničnim ponorima (-) i izvanstaničnim izvorima struje(+) na somi neurona što nadalje rezultira unutarstaničnim i izvanstaničnim strujama⁷

Također treba spomenuti da akcijski potencijali, za razliku od postsinaptičkih potencijala, nemaju značajan doprinos elektromagnetskim poljima mjenjenim izvan glave. Jedan od razloga je što akcijski potencijali traju od $1ms$ do $2ms$, dok postsinaptički potencijali traju od $10ms$ do $250ms$.

Zbog svega navedenog, smatra se da su upravo postsinaptičke struje kroz dendrite piramidnih neurona u III i IV sloju korteksa dominantni izvori MEG signala izvan glave (Baumgartner, 1993).

⁷Prilagođeno prema Baumgartner (1993)

Poglavlje 2

Magnetoencefalografija

2.1 Metode za oslikavanje mozga

Oslikavanje mozga (engl. neuroimaging) je zajednički naziv za načine prikazivanja moždanih struktura (strukturno oslikavanje mozga) i njihovih funkcija (funkcionalno oslikavanje mozga). Metode strukturnog i funkcionalnog oslikavanja mozga se međusobno nadopunjuju te omogućuju usporedbu psiholoških, motoričkih, osjetilnih ili drugih funkcija s promjenama u pojedinim dijelovima mozga.

2.1.1 Metode strukturnog oslikavanja

Metode strukturnog oslikavanja mozga omogućuju uvid u anatomske strukture mozga. Najzastupljenije metode strukturnog oslikavanja mozga su: kompjutorizirana tomografija (engl. computed tomography, CT) i strukturna magnetska rezonanca (engl. structural magnetic resonance imaging, MRI).

CT je digitalna radiološka metoda oslikavanja biološkog uzorka koja se temelji na prolasku rendgenskog zračenja kroz tkivo pod različitim kutovima. Nastanak CT slike rezultat je apsorpcije (atenuacije intenziteta) rendgenskih zraka prilikom prolaska kroz biološki supstrat. Naime, biološka tkiva imaju veliku sposobnost apsorpcije rendgenskog zračenja čije se valne duljine nalaze između 0.01nm i 10nm , pa prostorna rekonstrukcija razlike ulaznog i izlaznog intenziteta zračenja čini CT radiogram, odnosno tomogram. Mjerenje intenziteta slabljenja zračenja vrši se pomoću osjetljivih detektora koji su prostorno raspoređeni oko biološkog uzorka. Njihova je uloga pretvaranje upadnog zračenja u električni signal razmjern njegovom intenzitetu. Električni signali se digitaliziraju te se rekonstruiraju u dvodimenzionalni slikovni prikaz sloja uzorka u kojoj su intenziteti slabljenja zračenja (koeficijenti atenuacije) prikazani u crno-bijeloj skali.

MRI je tehnika strukturnog oslikavanja biološkog materijala koja koristi snažna vanj-

ska magnetska polja kojima se djeluje na uzorak (od $0.2T$ do $7T$), izvore elektromagnetskih valova iz radiofrekventnog spektra (RF) te gradijente magnetskog polja. Osnova za dobivanje MR signala je međudjelovanje magnetskih momenata vodikovih atoma i energije elektromagnetskih valova u obliku RF pulsa. Na tkivo koje se oslikava djeluje se snažnim magnetskim poljem koje u njemu izaziva pojavu longitudinalne magnetizacije. Nakon toga se primjenjuje RF puls koji zakreće os longitudinalne magnetizacije u ravninu koja je okomita na vanjsko magnetsko polje te se na taj način postiže transverzalna magnetizacija. Nakon prestanka RF pulsa magnetizacija se relaksira u stanje svoje prvotne orijentacije, pri čemu se predaje energija iz pobuđenih protona atoma vodika na atome okolnog tkiva. Slikovni prikaz tkiva rekonstruira se na osnovi duljine trajanja relaksacije tj. izmjerenih relaksacijskih vremena koja su karakteristična za svako tkivo.

2.1.2 Metode funkcionalnog oslikavanja

Indirektno oslikavanje moždane aktivnosti

Metode funkcionalnog oslikavanja mozga omogućuju dinamičko praćenje normalnih funkcija mozga i njihovih promjena. Funkcionalna magnetska rezonancija (engl. functional magnetic resonance imaging, fMRI), jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (engl. single-photon emission computed tomography, SPECT), bliska infracrvena spektroskopija (engl. near-infrared spectroscopy, NIRS) i pozitronska emisijska tomografija (engl. positron emission tomography, PET) su metode funkcionalnog oslikavanja mozga koje omogućuju indirektni uvid u moždane aktivnosti.

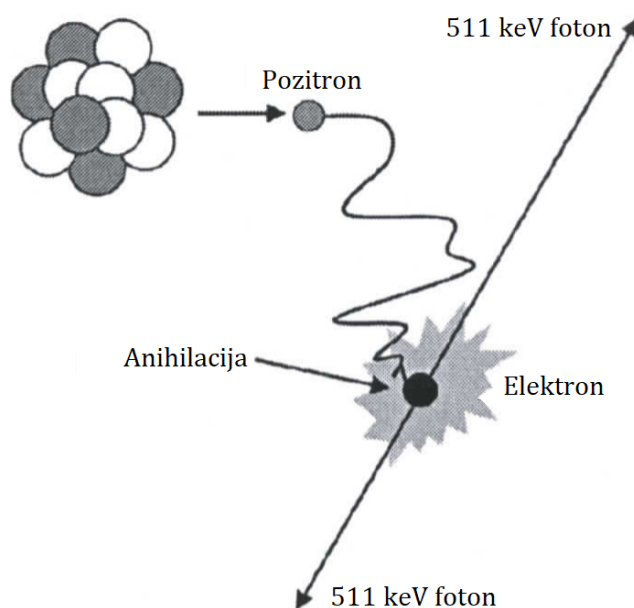
Funkcionalno oslikavanje aktivnosti mozga putem fMRI signala raširena je neinvazivna metoda istraživanja kognitivnih funkcija. fMRI mjeri BOLD signal (engl. blood oxygenation level dependent relaxation) koji se zasniva na različitim magnetskim svojstvima oksidirane i neoksidirane krvi, odnosno koristi hemoglobin kao kontrastni reagens. BOLD signal je pojačan u dijelovima mozga koji imaju pojačane metaboličke zahtjeve, odnosno veću potrošnju kisika zbog spontane ili izazvane (evocirane) neuronske aktivnosti koja nastaje uslijed rješavanja određenog kognitivnog zadatka.

SPECT metoda oslikavanja biološkog materijala koja se temelji na slikovnom prikazu raspodjele gama zračenja radioaktivnog elementa (radiofarmak) koji je unesen u uzorak. Detektor (gama kamera) prikuplja gama zračenje emitirano iz uzorka velikim nepokretnim kristalom natrijevog jodida obogaćenog talijem. Podatci o radioaktivnom gama zračenju pristigli iz uzorka se prikupljaju iz svih kutova, što omogućava kompjutorsku rekonstrukciju dvodimenzionalnog prikaza aktivnosti uzorka (tomogram). Koristi se kao metoda funkcionalnog oslikavanja mozga temeljena na mjerenju promjena cerebralnog protoka krvi vezanog uz povećanu neuralnu aktivnost.

NIRS je metoda oslikavanja koja se temelji na apsorpciji elektromagnetskog zračenja bliskog infracrvenog spektra (od $780nm$ do $2500nm$) od strane biološkog uzorka. U neuroz-

nanosti se koristi za neinvazivno oslikavanje hemodinamičkih promjena u mozgu uslijed promjena u zasićenosti krvi kisikom tijekom rješavanja zadatka. Temelji se na različitim koeficijentima apsorpcije infracrvenog zračenja koji su karakteristični za različita stanja hemoglobina (oks- i deoksi- hemoglobin).

PET je metoda oslikavanja koja se temelji na detekciji anihilacijskog zračenja koje nastaje zbog prolaska pozitrona, posljedice beta plus raspada radioaktivnog elementa unesenog u organizam, kroz tkivo i njegove anihilacije s lokalnim elektronom. Kada se pozitron rasprši s elektronom, svojom antičesticom, anihiliraju se uz emisiju energijskog ekvivalenta njihovih masa mirovanja u obliku dva fotona, svaki energije po 511 keV-a koji se šire u suprotnim smjerovima (prikazano na slici 2.1). Detekcija ovih fotona nasuprotno postavljenim detektorima čini osnovu PET-a, odnosno omogućava prikaz raspodjele radioaktivno obilježenih izabranih substrata te selektivno praćenje procesa biosinteze, neurotransmisije, učinaka lijekova i njihovo kvantificiranje.



Slika 2.1: Elektron-pozitron anihilacija¹

¹Preuzeto s <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/360/1-117.pdf> datuma 24.11.2018. i prilagođeno

Direktno oslikavanje moždane aktivnosti

Metode elektroencefalografije (engl. electroencephalography, EEG) i magnetoencefalografije (engl. magnetoencephalography, MEG) su metode funkcionalnog oslikavanja mozga koje su direktna mjera neuronske aktivnosti sa milisekundnom vremenskom rezolucijom. MEG mjeri magnetska polja stvorena primarnim unutarstaničnim ionskim strujama kroz postsinaptičke dendrite, dok EEG mjeri promjene potencijala na skalpu koje su posljedica sekundarnih (volumnih) izvanstaničnih ionskih struja između neurona u mozgu. Za razliku od EEG-a, MEG ima i odličnu prostornu rezoluciju koja omogućuje prostornu lokalizaciju izvora u mozgu koji generiraju izmjerenu aktivnost mozga (Supek et al., 2006).

Široko prihvaćena pretpostavka je da za razliku od EEG-a, koji mjeri radijalnu i tangencijalnu komponentu izvanstaničnog električnog polja, MEG mjeri isključivo aktivnost neuromagnetskih izvora koji su tangencijalni na površinu glave. Novija istraživanja naših znanstvenika pokazuju da na osjetljivost MEG-a dominantno utječu dubina izvora i veličina aktivirane površine korteksa, a ne orijentacija izvora (Golubić et al., 2011).

2.2 Što mjeri magnetoencefalografija?

Magnetoencefalografija (MEG) je neinvazivna funkcionalna metoda koja mjeri ekstremno slaba magnetska polja izvan glave ispitanika koja su posljedica normalne neuronske aktivnosti mozga. Ekstrakranijski mjerena neuromagnetska polja posljedica su prostorne i vremenske sumacije sinkroniziranih postsinaptičkih struja kroz dendrite aktiviranih piramidnih neurona u kori velikog mozga. Zbog izvrsne milisekundne vremenske rezolucije i odlične milimetarske prostorne rezolucije, MEG omogućava lokalizaciju i izravno vremensko praćenje aktivacije područja mozga tijekom procesiranja vanjskih podražaja, motoričkih radnji, kognitivnih procesa, socijalne interakcije ali i različitih funkcionalnih poremećaja u mozgu.

2.2.1 Izvori neuromagnetskog polja

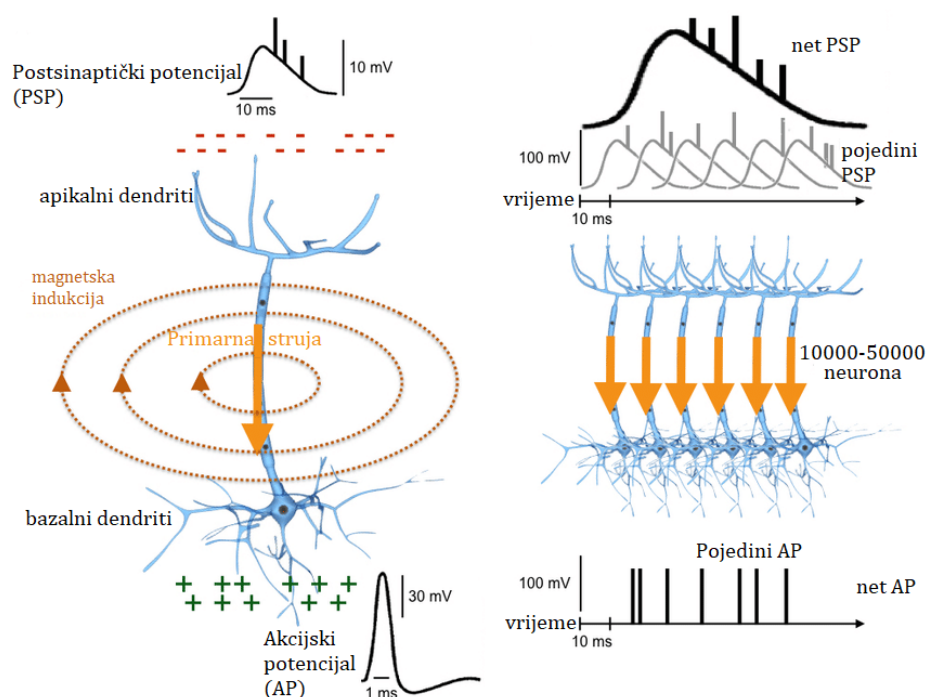
Svaki naboj u gibanju proizvodi lokalno magnetsko polje, stoga ionske struje u mozgu proizvode neuromagnetska polja čiji se intenzitet može mjeriti izvan prostora izvora (kora velikog mozga) pomoću osjetljivih zavojnica koristeći se jednostavnim Faraday-ovim zakonima. Doprinos magnetskom polju mozga proizvode ionske struje unutar i izvan neurona te transmembranske struje pokrenute akcijskim potencijalom (slika 2.2). Unutarstanična struja kroz neuron pokreće se postsinaptičkim potencijalom te se može opisati strujnim dipolom koji je orijentiran duž dendrita neurona. Postsinaptički potencijali pokreću transmembranske struje iona natrija koje uzrokuju smanjenje pozitivnog naboja u lokalnom izvanstaničnom prostoru te rast potencijala unutar dendrita. Elektrostatika i elektrodi-

namička interakcija pozitivnih iona unutar stanice uzrokuje usmjereni tok pozitivnih iona natrija duž gradijenta potencijala, prema somi neurona. Opisani usmjereni tok naboja kroz dendrite neurona naziva se unutarstanična (primarna) struja. Ona vodi do nakupljanja pozitivnog naboja duž membrane koji se onda transmembranskim kanalima vodi izvan stanice, niz koncentracijski gradijent, te izvan stanice nastavlja tok duž gradijenta potencijala suprotno smjeru unutarstanične struje. Volumni tok iona izvan neurona predstavlja izvanstaničnu (sekundarnu) struju.

Magnetsko polje mjerljivo MEG senzorima na udaljenosti od nekoliko centimetara od glave, zahtijeva sinkroniziranu aktivaciju nekoliko desetaka tisuća neurona koji su preferabilno tangencijalno orijentirani u odnosu na senzore. Budući da je osjetljivost magnetometara reda veličine fT , da bi se dobio mjerljiv signal izvan glave ispitanika potrebna je vremenski sinkronizirana i prostorno usmjerena aktivacija minimalno 105 neurona.

Magnetsko polje, koje stvaraju transmembranske struje duž aksona neurona pokrenute akcijskim potencijalom, odgovara doprinosu strujnog kvadrupola čija jakost naglo opada s udaljenosti $\frac{1}{r^3}$ pa je njegov doprinos zanemariv u prostoru senzora (udaljenost reda veličine $3cm$). Akcijski potencijali u susjednim neuronima nisu sinkronizirani zbog kratkog trajanja (oko $2ms$) pa slabo doprinose vremenskoj sumaciji aksonskih struja. Za razliku od kvadrupolnog doprinosa aksonskih struja, doprinos postinaptičkih struja kroz dendrite neurona opada puno sporije s udaljenosti $\frac{1}{r^2}$ pa on predstavlja dominantan doprinos magnetskom polju u prostoru senzora. Postsinaptička aktivnost se razvija u periodu od nekoliko desetaka milisekundi te omogućuje vremensku sumaciju velikog broja prostorno lokaliziranih neurona u makroskopski koherentan doprinos vanjskom magnetskom polju. Paralelna orijentacija dendrita piramidnih neurona te njihovo tangencijalno usmjerenje u odnosu na površinu kore velikog mozga značajno doprinosi prostornoj sumaciji radijalne komponente magnetskog polja. Doprinos volumnih, izvanstaničnih, struja magnetskom polju u prostoru senzora je zanemariv zbog izostanka njihove prostorne usmjerenosti te slabog doprinosa radijalnoj komponenti lokalnog magnetskog polja.

Zaključno, dominantan doprinos magnetskim poljima mjerenim izvan glave posljedica je vremenske i prostorne sumacije lokalnih magnetskih polja uzrokovanih sinkronim postsinaptičkim strujama kroz duge i paralelne dendrite piramidnih neurona u kori velikog mozga.

Slika 2.2: Izvori neuromagnetskog polja²

2.3 Mjerenje neuromagnetskog polja i utjecaj šuma

Uz pretpostavku da su poznati vodljivost σ te izvori električne struje mozga, Maxwellove jednačbe i jednačba kontinuiteta se mogu koristiti za izračun električnog polja \vec{E} i magnetskog polja \vec{B} .

Jednačba kontinuiteta glasi $\vec{\nabla} \cdot \vec{J} = -\frac{\partial \rho}{\partial t}$ gdje su \vec{J} gustoća struje, a ρ gustoća naboja. Upotrebu Maxwellovih jednačbi (jednačbe 2.1, 2.1, 2.2, 2.3 i 2.4) možemo pojednostaviti uz dvije pretpostavke.

Prva pretpostavka je da je permeabilnost mozga zapravo permeabilnost zraka.

Druga pretpostavka je da u računanju električnog i magnetskog polja možemo zanemariti vremenski promjenjive članove.

²Preuzeto s https://www.researchgate.net/figure/Cellular-origins-of-MEG-signals-a-For-the-sake-of-simplicity-let-us-consider-the_fig1_313957073 datuma 29.6.2019. i prilagođeno.

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \frac{\rho}{\varepsilon_o} \quad (2.1)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad (2.2)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad (2.3)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{B} = \mu_o \vec{J} + \varepsilon_o \mu_o \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \quad (2.4)$$

U pasivnom nemagnetskom mediju, gustoća struje je jednaka zbroju ohmske volumne struje i polarizacijske struje \vec{P} , odnosno $\vec{J} = \sigma \vec{E} + \frac{\partial \vec{P}}{\partial t}$ gdje je $\vec{P} = (\varepsilon - \varepsilon_o) \vec{E}$. Iz navedenog proizlazi sljedeća jednačba:

$$\vec{\nabla} \times \vec{B} = \mu_o \left[\sigma \vec{E} + (\varepsilon - \varepsilon_o) \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} + \varepsilon_o \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \right]$$

Vremenski promjenjivi članovi u prethodnoj jednačbi su puno manji od ohmske struje $|\varepsilon \frac{\partial \vec{E}}{\partial t}| \ll |\sigma \vec{E}|$ pa imamo: $\vec{E} = \vec{E}_o(\vec{r}) e^{2\pi i f t}$.

Uz pretpostavku jednolike vodljivosti mozga ($\sigma = 0.3 \Omega^{-1} m^{-1}$) i permeabilnosti tkiva mozga ($\varepsilon = 10^5 \varepsilon_o$) uz tipične frekvencije neuromagnetskih polja (između 0.1 i 100 Hz), može se pokazati da vrijedi $2 \frac{\pi f \varepsilon}{\sigma} = 2 \cdot 10^{-3} \ll 1$. Budući da se prostorne promjene polja (valna duljina) odvijaju na tipičnim skalama od više desetaka metara, što je višestruko dulje od promjera glave, doprinos vremenske promjene magnetskog polja $\frac{\partial \vec{B}}{\partial t}$ električnom polju je zanemariv (Hämäläinen et al., 1993). Iz navedenog proizlazi da je opravdano koristiti kvazistatičnu aproksimaciju Maxwellovih jednačbi u opisu neuromagnetskih polja izmjerenih MEG-om.

Tok struje $\vec{J}(\vec{r})$ na lokaciji r' povezan s magnetskim poljem $\vec{B}(\vec{r})$ na lokaciji r pomoću Biot-Savartovog zakona:

$$\vec{B}(\vec{r}) = \frac{\mu_o}{4\pi} \int \vec{J}(\vec{r}') \times \frac{\vec{r} - \vec{r}'}{\|\vec{r} - \vec{r}'\|^3} dv' \quad (2.5)$$

gdje je μ_o permitivnost vakuma.

Ukupnu gustoću struje možemo razdijeliti na doprinos $\vec{J}^P(\vec{r})$ koja predstavlja primarnu unutarstaničnu struju kroz dendrite i volumnu struju $\vec{J}^V(\vec{r})$.

Ako se pretpostavi da se glava sastoji od niza vodljivih vrsta tkiva različitih koeficijenta vodljivosti σ_i , tada se Biot-Savartov zakon (2.5) može napisati kao suma doprinosa primarnih i volumnih struja:

$$\vec{B}(\vec{r}) = \vec{B}_o(\vec{r}) + \frac{\mu_o}{4\pi} \sum_{ij} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} V(\vec{r}') \frac{\vec{r} - \vec{r}'}{\|\vec{r} - \vec{r}'\|^3} \times dS'_{ij} \quad (2.6)$$

Izotropna i homogena sfera je najčešći i najjednostavniji model glave kao volumnog vodiča koji se koristi za lokalizaciju izvora u MEG studijama. Važna osobina tog modela glave jest neovisnost rješenja o vodljivosti i debljini slojeva glave (Hämäläinen and Sarvas, 1987). Za sferno-simetrični model glave, magnetsko polje je moguće izračunati analitički (Sarvas, 1987). Volumne struje ne doprinose radijalnoj komponenti magnetskog polja pa jednačba (2.6) odmah prelazi u modificirani oblik jednačbe za radijalnu komponentu magnetskog polja:

$$B_r = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_G \vec{J}^p(r') \times \frac{(\vec{r} - \vec{r}')}{\|\vec{r} - \vec{r}'\|^3} \cdot \vec{e}_r d^3 r'$$

gdje je \vec{e}_r jedinični vektor u radijalnom smjeru.

U slučaju modeliranja neuromagnetskog izvora strujnim dipolom \vec{Q} na položaju \vec{r}_Q , radijalna komponenta magnetskog polja zadovoljava sljedeću jednačbu:

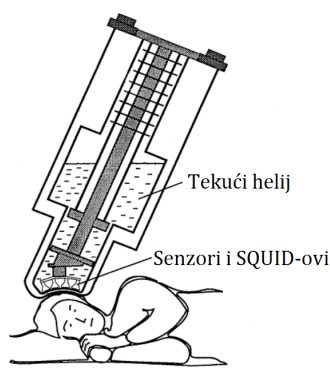
$$B_r = -\frac{\mu_0}{4\pi} \frac{(\vec{Q} \times \vec{r}_Q)}{\|\vec{r} - \vec{r}_Q\|^3} \cdot \vec{e}_r$$

Neuromagnetska polja pretežito proizvedena unutarstaničnim ionskim strujama kroz dendrite piramidalnih neurona su ultraslaba, jakosti između 50 – 500 fT (milijarditi dio zemljinog geomagnetskog polja). Za detekciju ultraslabih magnetskih polja nužno je koristiti se supravodljivim kvantnim interferometrima (Superconducting QUantum Interference Device, SQUID) (Hämäläinen et al., 1993).

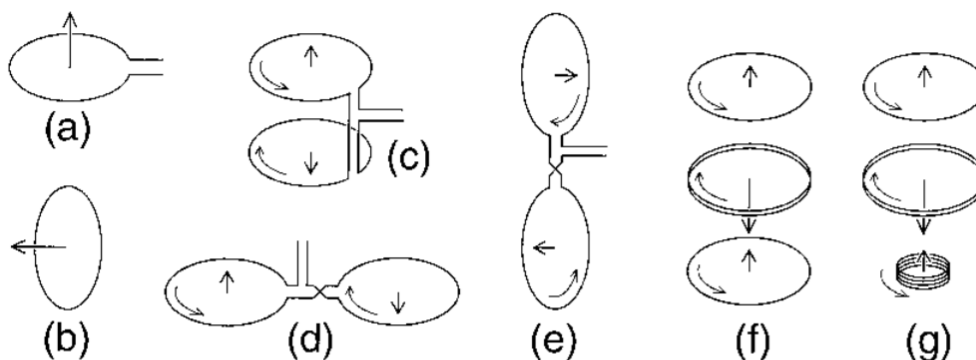
2.3.1 Neuromagnetski senzori

SQUID je supravodljivi prsten koji je presječen s jednim ili dva Josephsonova spoja. Fizičar B.D. Josephson je prvi pokazao da supravodljiva struja može teći između dva supravodiča odijeljena tankim slojem izolatora (Josephsonov spoj).

Josephsonovi spojevi su spojevi koji ograničavaju tok struje u supravodljivom stanju i karakterizirani su s maksimalnom kritičnom strujom koja se može održati bez gubitka supravodljivosti. Da bi se postigla supravodljivost, potrebno je hlađenje na temperaturu oko 4K što se postiže stavljanjem cijelog sustava u spremnik s tekućim helijem. Slika 2.3 prikazuje veliki spremnik ispunjen tekućim helijem, u kojem su senzori i SQUID-ovi na temperaturi supravodljivosti.

Slika 2.3: Spremnik s tekućim helijem³

Najjednostavnija konfiguracija neuromagnetskog senzora je sastavljena od jedne supravodljive petlje i zove se magnetometar.

Slika 2.4: Neuromagnetski senzori⁴

Magnetometar mjeri komponentu magnetskog polja koja je okomita na površinu petlje (slika 2.4-a,b). Uz klasične magnetometre konstruirani su gardiometri u cilju smanjenja utjecaja parazitnih homogenih magnetskih polja (npr. zemljino magnetsko polje). Gradiometri su građeni od zavojnice namotane u suprotnim smjerovima, a mogu biti konstruirani u različitim konfiguracijama. Gradiometar prvog reda mjeri razliku magnetskog polja

³Prilagođeno prema (Hämäläinen et al., 1993)

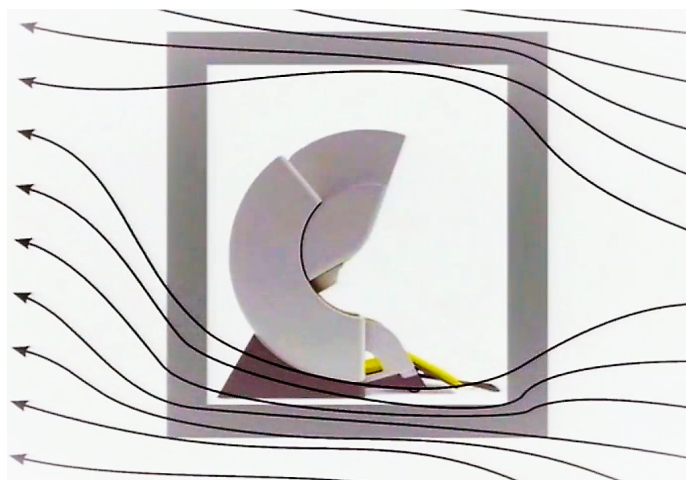
⁴Prilagođeno prema (Hämäläinen et al., 1993)

između dvije točke - gradijent polja (slika 2.4-c,d,e). Radijalni gradiometar se sastoji od dvije paralelno povezane zavojenice, dok su dvije serijski povezane zavojenice karakteristika planarnog gradiometra. Kada gradiometre prvog reda kombiniramo tako da oni imaju suprotan polaritet nastaje konfiguracija koja se zove gradiometar drugog reda (slika 2.4-f,g). Magnetometri (slika 2.4-a), radijalni gradiometri prvog reda (slika 2.4-c) i planarni gradiometri prvog reda (slika 2.4-d) su najčešće korišteni neuromagnetski senzori.

Signal mjerjen magnetometrom i radijalnim gradiometrom ima bipolarni obrazac s jednim pozitivnim i jednim negativnim maksimumom simetrično smještenim s obzirom na os neuromagnetskog izvora, dok signal mjerjen planarnim gradiometrom ima monopolarni obrazac s maksimumom točno iznad izvora signala. Osjetljivost planarnih gradiometara brzo opada kao funkcija udaljenosti izvora od osjetljivosti magnetometara ili radijalnih gradiometara. Posljedično, magnetometri su osjetljiviji na dublje izvore u kori velikog mozga, dok planarni gradiometri mjere signale plitkih izvora koji se nalaze na osi simetrije zavojnica (Hämäläinen et al., 1993; Vrba and Robinson, 2001).

2.3.2 Magnetski zasjenjena soba

MEG uređaj se nalazi u magnetski zasjenjenoj sobi (slika 2.5) čije je kućište građeno od metala visoke permeabilnosti koji zakreću silnice magnetskog polja u smjeru kućišta.



Slika 2.5: Magnetski zasjenjena soba⁵

⁵Preuzeto s <https://vimeo.com/195011418> datuma 21.05.2019. - video predavanje (Sylvain Baillet - Electromagnetic Brain Mapping (MEG, EEG, Crash course) i prilagođeno)

Tipična magnetski zasjenjena prostorija se sastoji od tri sloja μ metala što je jako učinkovito kao zaštita od niskofrekventnih vanjskih magnetskih polja i tri sloja aluminija koji pružaju zaštitu od magnetskih polja više frekvencije.

Faktor atenuacije na niskim frekvencijama je tipično $10^3 - 10^4$ dok je za frekvencije više od 10Hz umanjeње reda 10^5 . Također, kao aktivno zasjenjenje koriste se zavojnice razmještene unutar sobe koji poništavaju vanjska magnetska polja koja zaostanu i dopiru do mjernog uređaja.

2.3.3 Eksperimentalno i analitičko uklanjanje šuma

Egzogeni interferentni šum može biti posljedica fluktuacija u geomagnetskom polju Zemlje, gibanja vozila ili aktivnosti elektroničkih uređaja. Izvor smetnji može biti i izvedba magnetski zasjenjene sobe čiji su zidovi izrađeni od vodljivih i magnetskih materijala te sami SQUID elementi i pripadajuće elektronike.

Moderni višekanalni MEG uređaji sadrže preko 300 gusto pakiranih senzora raspoređenih na 102 mjerene točke oko glave. Tako gusto pakiranje uzrokuje međuinaktivno vezanje mjernih zavojnica i povratnih struja koje može izobličiti signal čak i u izostanku vanjskih smetnji. Ovu vrstu šuma nužno je ukloniti kombinacijom eksperimentalnih i analitičkih metoda. Najčešće se korekcija međuinaktivnog šuma rješava tako da se puštajući selektivno struju kroz pojedini senzor mjeri odgovor susjednih kanala te se određuje težinski utjecaj međuinaktivacije. Nakon svakog mjerenja algebarskim se operacijama izračuna procjena čistog signala s korekcijom za međuinaktivni doprinos senzora. U svrhu uklanjanja signala čiji izvor nije intrakranijski, postavljaju se na većim udaljenostima referentni senzori kako bi mjerili magnetska polja proizvedena egzogenim izvorima. Izmjerena interferentna polja se oduzimaju od signala mjerenih na standardnim MEG senzorima.

Uz eksperimentalne, razvijeni su i analitički pristupi uklanjanju egzogenog šuma poput *Spatiotemporal Signal Separation* (SSS) metode (Taulu i Smola, 2006). SSS metoda koristi projekcije signala u matematički modeliran prostor senzora te traži i analizira statističke objekte u izmjerenim podacima s ciljem odvajanja signala od interesa (intrakranijski) od doprinosa vanjskih izvora. Izvori endogenog šuma (unutarnji šum) poput treptaja oka ili rada srca, proizvode magnetska polja reda veličine nekoliko pT u frekventnom intervalu do 20Hz . U ovisnosti o paradigmi, smetnju može predstavljati i spontana aktivnost mozga koja interferira sa signalom od interesa. Budući da je spontani signal stohastičan i fazno neovisan o podražaju, usrednjavanje po velikom broju ponovljenih mjerenja umanjiti će stohastičku komponentu signala. Na taj način poboljšati će se omjer signala i šuma (engl. Signal to Noise, SNR) koji raste s \sqrt{N} gdje je N broj ponovljenih mjerenja s istim podražajem.

2.4 Predobrada MEG podataka

Višestruka neuralna procesiranja vanjskih podražaja i unutarnjih stanja odvijaju se istovremeno i uključuju populacije aktivnih neurona na različitim prostornim, vremenskim i frekvencijskim skalama što se odražava na izmjerenom neuromagnetskom signalu. Predobrada sirovih podataka ima ulogu poboljšanja kvalitete signala od interesa uz istovremeno umanjeње utjecaja smetnje. Smetnje mogu uzrokovati različiti vanjski čimbenici poput elektromagnetskog šuma konektora kojim se povezuju elektrode, elektromagnetske smetnje uređaja za prezentaciju i/ili odziv (ekran, slušalice i sl.) ili unutrašnji čimbenici poput treptaja oka, rada srca, grčenja mišića, pomicanja glave u uređaju i slično. Ako amplituda signala prelazi određenu vrijednost za koju se smatra da nema izvor u kori velikog mozga, eksperimentalni događaj se odbacuje u cijelosti (preko svih senzora) uz pretpostavku da sadrži smetnju. Granične vrijednosti amplituda iznad kojih se odbacuje snimljeni signal iznose $3pT/cm$ na magnetskim sensorima. Za uklanjanje stacionarnih smetnji (npr. rad srca), koje se oblikom znatno razlikuju od brzo promjenjivog neuromagnetskog signala koriste se algebarske tehnike poput analize glavnih komponenti ili analize nezavisnih komponenti (Nolte and Hämäläinen, 2001).

Filtriranje signala omogućuje izdvajanje signala od interesa unutar predefiniranog frekventnog opsega uz pretpostavku da je ostatak signala šum. Cilj "online" filtriranja je ukloniti dio šuma koji ne interferira sa signalom od interesa i koji nije fiziološkog porijekla poput šuma od 50/60Hz strujne mreže. Dodatna frekventna ograničenja primjenjuju se i na sirove i na usrednjene podatke pomoću "offline" filtriranja. Razlikujemo niskopropusne (engl. low-pass) filtre koji propuštaju frekvencije ispod zadane fiziološke granice (obično 40Hz) te visokopropusne (engl. high-pass) filtre kojima se zadaje donja granica propuštanja (obično 0.1Hz).

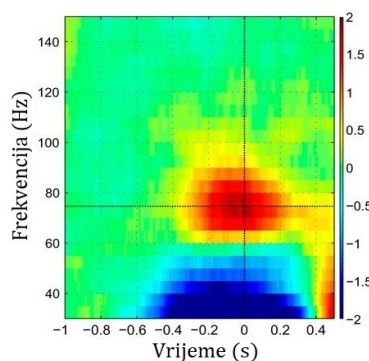
Usrednjavanjem se signal evociranog neuromagnetskog odgovora izdvaja iz ukupne neuromagnetske aktivnosti. Proces se temelji na činjenici da je neuromagnetski odgovor fazno vezan uz podražaj, dok je spontani signal stohastičan i neovisan o podražaju. Signali koji nastaju kao odgovor na specifični podražaj se neće promijeniti jer su vremenski vezani za podražaj i jednaki za isti podražaj, a usrednjena amplituda spontane stohastičke aktivnosti mozga postaje sve manja što se povećava broj usrednjenih dijelova. Korekcija osnovne linije odnosi se na uklanjanje dijela signala koji je preostao nakon usrednjavanja, a ima izvor u pozadinskoj aktivnosti neurona koja se superponirala na evocirani signal. Zato svaki eksperimentalni događaj u sebi sadrži stanoviti interval prije izlaganja podražaju tijekom kojeg se mjeri spontana aktivnost mozga. U procesu se najprije kao izvori šuma uklone spore varijacije odnaka amplituda signala od nul-linije da se ne bi precijenio iznos njegove stvarne veličine (metoda poznatija pod nazivom *DC-offset removing*). Nakon primijenjene korekcije se izračuna kovarijanca signala snimljenog tijekom pre-stimulus intervala (interval prije prezentacije podražaja) te se oduzme od cijelog usrednjenog odgovora (Golubić, 2014; Hansen et al., 2010). Međutim, usrednjavanje podataka ima nedostatke

jer se pretpostavlja da je signal od interesa vremenski vezan za podražaj i da je jednak za sva mjerenja. Ako navedena pretpostavka nije točna, magnetska polja koja predstavljaju neurofiziološku aktivaciju vremenski vezanu za podražaj ne mogu biti predstavljena usrednjenim signalom s odgovarajućom vjernošću (Papanicolaou, 2009).

2.5 Obrada i prikaz MEG podataka

Izmjerena neuromagnetska polja izvan glave ispitanika nazivaju se ekstrakranijska magnetska polja. Magnetska polja izmjerena izvan glave ispitanika odražavaju prostornu i vremensku raspodjelu elektromagnetske aktivnosti mozga u prostoru senzora. Magnetska polja mogu biti rezultat spontane ili evocirane (izazvane) aktivnosti mozga. Magnetska polja evocirane aktivnosti mozga mjerena MEG-om nazivaju se evocirana magnetska polja (engl. event-related fields, ERFs) dok se takvi potencijali mjereni EEG-om nazivaju evocirani potencijali (engl. event-related potentials, ERPs). Mjerenje evocirane aktivnosti mozga zahtijeva velik broj ponavljanja mjerenja (100 do 150) te njihovo usrednjavanje kako bi se smanjio utjecaj endogenih smetnji (spontana aktivnost mozga, ostale bioelektrične aktivnosti u tijelu) te povećao odnos signal/šum koji omogućuje kvalitetniji mjerni signal. Broj ponavljanja mjerenja može biti manji ili veći zavisno o amplitudi signala od interesa i razini pozadinskih šumova.

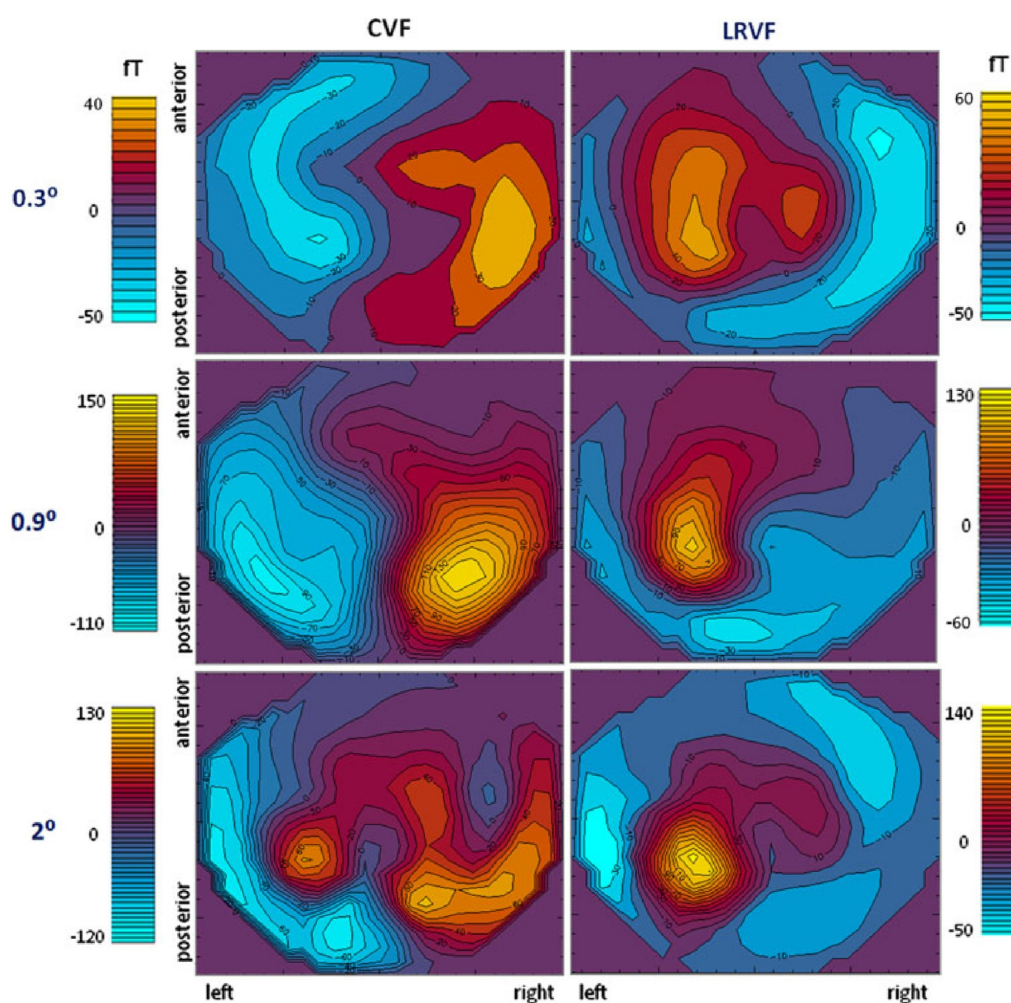
Rezultati mjerenja evociranih magnetskih polja mogu se prikazati putem valnih formi s karakterističnim morfološkim komponentama i/ili spektralnim komponentama magnetskih polja prikupljenih na pojedinačnim senzorima. Spektralna analiza valnih formi odražava brzinu kojom se mijenja jakost magnetskih polja u promatranom vremenskom intervalu (slika 2.6).



Slika 2.6: Spektralna analiza MEG signala⁶

⁶Preuzeto s <https://www.jneurosci.org/content/35/37/12643> 19.04.2019. i prilagođeno.

Izmjerena magnetska polja mogu se prikazati i izoamplitudnim mapama prostorne raspodjele magnetskog polja u izabranoj vremenskoj točki preko svih istovrsnih MEG senzora (slika 2.7).

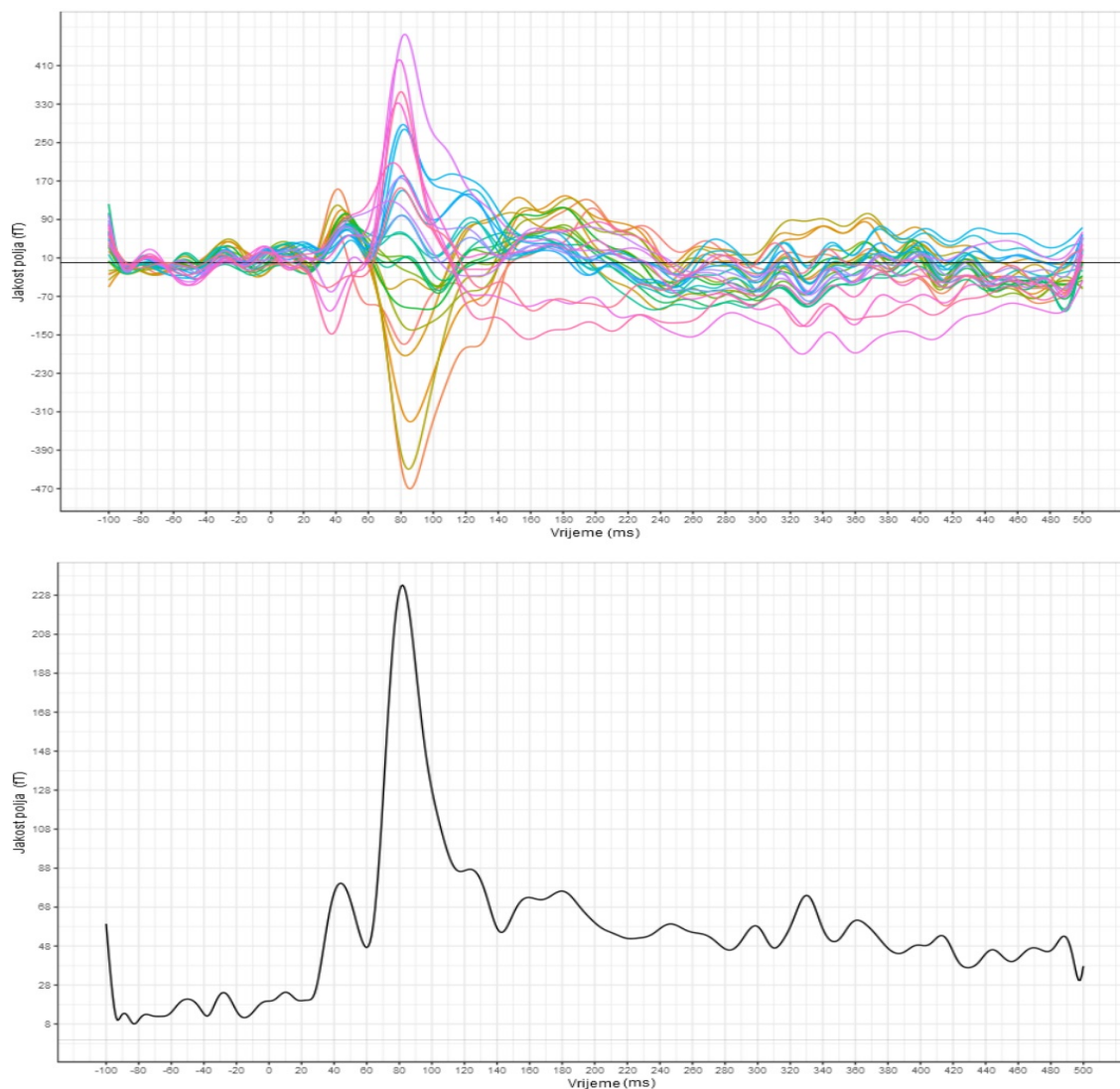


Slika 2.7: Izoamplitudne mape neuralnih odgovora skalirane bojom koji se nalazi u centralnom vidnom polju (engl. central visual field, CVF) - lijevo i donjem lijevom vidnom polju (engl. lower right visual field, LRVF) - desno u 75.-oj *ms* nakon izlaganja podražaju⁸

Statistička usrednjavanja evociranih polja mogu se vršiti preko svih senzora, epoha ili ispitanika. Statistička mjera koja se može koristiti je korijen kvadrata srednje vrijed-

⁸Prilagođeno prema Golubić et al. (2011)

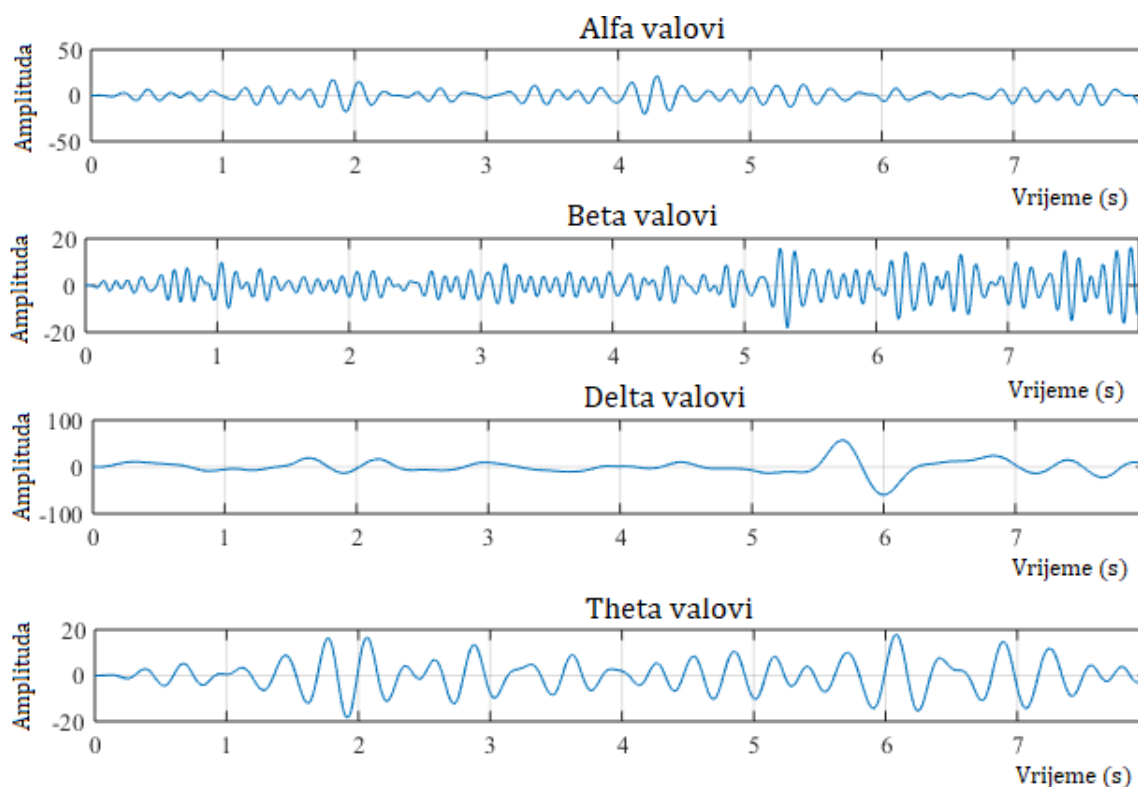
nosti amplitude magnetskog polja izmjerene u vremenskoj točki preko svih senzora (RMS usrednjavanje). Usrednjavanje se vrši za svaku vremensku točku unutar promatranog vremenskog intervala (slika 2.8).



Slika 2.8: Valna forma neuromagnetskog slušnog odgovora usrednjena preko broja ponavljanja eksperimentalnog događaja ($n=100$) za nekoliko senzora (gornja slika), a zatim je prostorno usrednjena korištenjem RMS funkcije (donja slika). Valna forma prikazuje vremenski interval koji obuhvaća 100ms prije i 500ms nakon prezentacije podražaja

2.5.1 Spektralna analiza

Neuromagnetska aktivnost ljudskog mozga proizvodi valne forme širokog raspona frekvencija (0.1Hz do 500Hz). Četiri najpoznatije skupine valova su alfa, beta, delta i theta valovi prikazani na slici 2.9.



Slika 2.9: Alfa, beta, delta i theta valovi

Frekvencije alfa valova se kreću od 8Hz do 12Hz , dok im je amplituda približno od 300fT do 1000fT . Oni dominiraju u okcipitalnoj regiji, ali se ponekad mogu naći i u parijetalnom i frontalnom području. Javljaju se kad je pacijent opušten i ima zatvorene oči, a smanjuju se pri otvaranju očiju i izlaganju podražaju. Amplituda alfa valova nije konstantna nego se mijenja u obliku vretena, pa potpuno nestane da bi se nakon nekoliko sekundi opet pojavila. Alfa valovi nestaju za vrijeme spavanja kao i prilikom pojačane misaone aktivnosti (razmišljanja, rješavanja nekog problema).

Frekvencije beta valova kreću se od 14Hz do 30Hz . Amplituda im je manja od amplitude alfa valova i iznosi približno 10fT do 700fT . Najčešće se registriraju na frontal-

nim i parijetalnim područjima mozga. Niske amplitude beta valova uglavnom se javljaju prilikom pojačane moždane aktivnosti (aktivna koncentracija, razmišljanje i slično). Ovi valovi su dominantni kod pacijenata koji su anksiozni ili koji imaju otvorene oči. Upravo otvaranjem očiju se testira blokiranje α -ritma, tad se koncentracija pacijenta poveća i to prouzrokuje pojavu β -valova, a nestanak α -valova.

Delta valovi zauzimaju frekvencijsko područje od 0 Hz do 4 Hz. Pojavljuju se u kori velikog mozga neovisno o aktivnosti u nižim slojevima mozga. Normalno se javljaju kod odraslih u dubokom snu i kod male djece. Ovi valovi također se mogu javiti pri težim bolestima mozga.

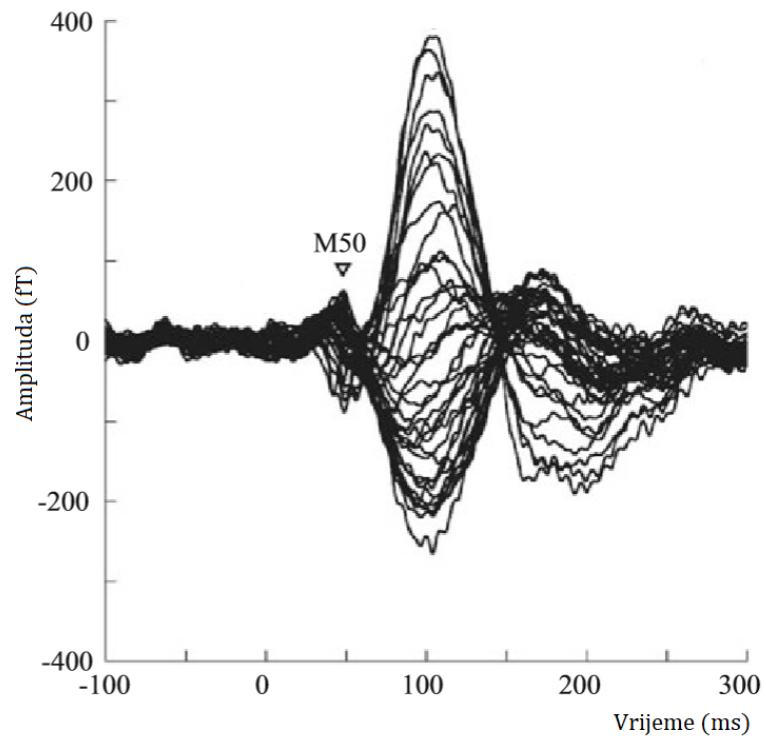
Theta valovi imaju frekvencije između 4 Hz i 8 Hz. Pojavljuju se pretežno u parijetalnim i temporalnim regijama. Oni su normalno prisutni kod mlađe djece te kod starije djece i odraslih prilikom napetosti i emocionalnih stresova, naročito razočaranja i frustracija. Ovi valovi mogu biti i patološki te se pojavljuju kod mnogih poremećaja mozga. Mogu se vidjeti kao fokalni poremećaj kod fokalnih subkortikalnih lezija ili kod pacijenata koji pate od encefalopatije.

2.5.2 Morfološka analiza

Valni prikaz mjerenja neuromagnetskih polja izazvanih izlaganjem podražaju opisuje se putem karakterističnih morfoloških komponenti izmjenjenog signala. Svaka komponenta neuromagnetskog vala odražava aktivnost specifične kortikalne mreže u određenom periodu od izlaganja podražaju koja odgovara specifičnoj fazi procesiranja dane osjetne informacije.

Oznaka komponente “M50” upućuje na neuromagnetsku aktivnost (M) koja se javlja oko 50 ms nakon prezentacije podražaja (slika 2.10). Svaka komponenta evociranog polja koja se mjeri MEG-om zrcali odgovarajuću električnu komponentu evociranog potencijala koja se mjeri EEG-om. Električni komplement magnetske komponente “M50” obilježava se oznakom “P50” gdje P označava razliku električnog potencijala koja se javlja oko 50 ms nakon prezentacije podražaja.

Morfološka analiza neuromagnetskih valnih formi omogućava proučavanje vremenskog slijeda faza procesiranja osjetne informacije. Budući da svaki senzor mjeri zasebnu neuromagnetsku valnu formu, uobičajeno se koristi statističko usrednjavanje ekstrakranijski izmjenjenih valnih formi preko svih senzora kako bi se omogućila usporedba između ispitanika ili usporedba s odgovarajućim valnim formama evociranih potencijala koje mjeri EEG na površini glave (Golubić, 2014).



Slika 2.10: M50-neuromagnetska aktivnost u 50.oj milisekundi ⁹

⁹Prilagođeno prema Tobimatsu and Kakigi (2016)(str.14)

Poglavlje 3

Motivacija i ciljevi

Magnetoencefalografija je metoda funkcionalnog oslikavanja mozga kojom se mjere vrlo slaba magnetska polja proizvedena spontanom aktivnosti neurona ali i ona pobuđena vanjskim podražajima. Vrlo niska jakost neuromagnetskih polja u odnosu na magnetske smetnje okoline zahtjeva upotrebu superosjetljivih magnetskih senzora (SQUID-ova) gusto raspodijeljenih oko glave, mjerenja unutar magnetski zasjenjene sobe te primjenu složenih eksperimentalnih i računalnih metoda za uklanjanje različitih vrsta smetnji. U Elektnom 306-kanalnom MEG uređaju na 102 mjerne točke sferično rasoređene oko glave postavljene su senzorske jedinice koje se sastoje od magnetometra i dva ortogonalno postavljena planarna gradiometra. Izmjereni podatci na senzorskim jedinicama sadrže informacije o prostorno-vremenskoj dinamici neuromagnetskog polja na udaljenosti od nekoliko centimetara od neuronskih izvora unutar glave.

U cilju povećanja niskog odnosa signal/šum koji karakterizira MEG mjerenja, smanjenja endogenog šuma te smanjenja nepreciznosti pojedinačnog mjerenja uobičajeno je uključiti najmanje 100 ponavljanja identičnih eksperimentalnih događaja čije se usrednjavanje uobičajeno vrši automatski tijekom prikupljanja podataka (engl. on-line averaging). Na svakom od 306 senzora pohranjuje se signal koji je rezultat usrednjavanja 100 ponovljenih identičnih eksperimentalnih događaja kojima je izložen individualni ispitanik. Svako testiranje znanstvene hipoteze zahtjeva provođenje eksperimentalnog događaja na slučajno odabranom uzorku kako bi se mogli donesti zaključci o prihvatanju ili odbijanju hipoteze na nivou populacije. Veličina uzorka ovisi o varijabilnosti pojave koju istražujemo i o preciznosti kojom pojavu želimo izmjeriti. Dakle, oblikovanje eksperimenta ne zahtjeva samo ponavljanje eksperimentalnog događaja na individualnom ispitaniku kako bi se povećao odnos signal/šum već i njegovo provođenje na adekvatnom uzorku (više ispitanika) kako bi se omogućilo testiranje hipoteze. Analiza izmjerenih podataka na uzorku je vrlo zahtijevna budući da uključuje 306 usrednjenih signala za svakog ispitanika. U cilju olakšanja usporedbe individualnih rezultata najčešće se koristi prostorno usrednjavanje RMS funkcijom koje rezultira jednim usrednjenim signalom po tipu senzora za svakog ispitanika. Signal

usrednjen RMS funkcijom najčešće se prikazuje valnom formom u koordinatnom sustavu čija os apscisa predstavlja vremensku os u milisekundama dok os ordinata predstavlja amplitudu izmjerenog neuromagnetskog polja u fT za magnetometre odnosno veličinu gradijenta polja u fT/cm za gradiometre.

Grafički prikaz signala snimljenog na pojedinom senzoru, grupama senzora ili prostorno usrednjenog RMS funkcijom zahtijeva aplikaciju koja će očitati podatke mjerenja pohranjene u odgovarajućoj datoteci, provesti RMS usrednjavanje te omogućiti prikaz rezultata mjerenja ili naknadnog usrednjavanja u obliku valne forme. Korisničko sučelje je jedan od ključnih elemenata u dizajnu svake moderne aplikacije. Predstavlja niz različitih prikaza i interakcijskih tehnika povezanih u zajednički sustav odnosno skup elemenata – objekata – koji se mogu osjetno iskusiti (vidjeti, dodirnuti, čuti ili na neki drugi način doživjeti) a čija je svrha provođenje određenih operacija i zadaća, neovisno od drugih objekata. Dinamična navigacija koju omogućuje korisničko sučelje omogućuje prostorno snalaženje unutar virtualne stvarnosti računalne aplikacije i olakšanu komunikaciju između računala i korisnika. Cilj ovog rada je razviti korisničko sučelje aplikacije koja će omogućiti grafički prikaz MEG signala snimljenog na senzoru, grupama senzora ili statistički usrednjenog RMS funkcijom a koje će omogućiti olakšanu analizu MEG podataka tijekom testiranja eksperimentalne hipoteze.

3.1 Specifični ciljevi

Specifični ciljevi diplomskog rada uključuju razvoj grafičkog korisničkog sučelja na Windows 7/10 platformi koje će omogućavati:

- učitavanje specifičnih .nc datoteka
- prikaz MEG signala snimljenih na sensorima te prikaz usrednjenih MEG signala primjenom funkcije RMS uz mogućnost izbora:
 - vrste senzorskih jedinica
 - prostorne lokacije senzora
 - broja senzora
 - vremenskog intervala
- prikaz vrijednosti signala u svakoj točki prikazane valne forme (izabranog prikaza)

Poglavlje 4

Metode

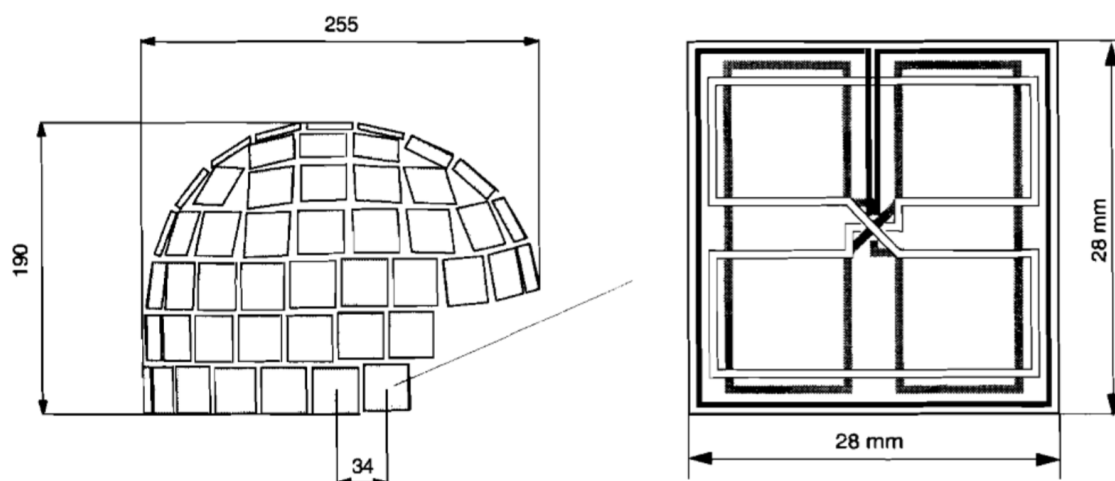
4.1 MEG podatci

MEGAN (MEG ANaliza) je programski alat za vizualizaciju, filtriranje usrednjenih neuromagnetskih odgovora te analizu MEG podataka. Korišten je za offline filtriranje snimljenih signala niskopojasnim filterom gornje granice 40Hz , korekciju osnovne linije (koristio se interval od -100ms do 0ms prije prezentacije podražaja), te za pretvaranje sirovih .fif datoteka u NetMEG oblik datoteki. NetMEG datoteke koje smo koristili za razvoj i testiranje novog korisničkog sučelja sadržale su neuromagnetske odgovore snimljene 306-kanalnim Vectorview (Elekta Neuromag Oy, Helsinki, Finska) sustavom u magnetski zasjenjenoj sobi Biomagnetskog Centra Jena, Sveučilište Friedrich Schiller u Jeni, Njemačka. Detaljan opis podražaja i procedura mjerenja korištenih neuromagnetskih odgovora može se naći u objavljenim znanstvenim radovima: Golubić et al. (2019a) i Golubić et al. (2019b)).

4.2 Elekta Neuromag

Za mjerenja evociranih neuromagnetskih polja korišten je Elekta Neuromag Vectorview System Oy koji pruža mogućnost istovremenog mjerenja 306 MEG signala na udaljenosti nekoliko centimetara od površine glave ispitanika.

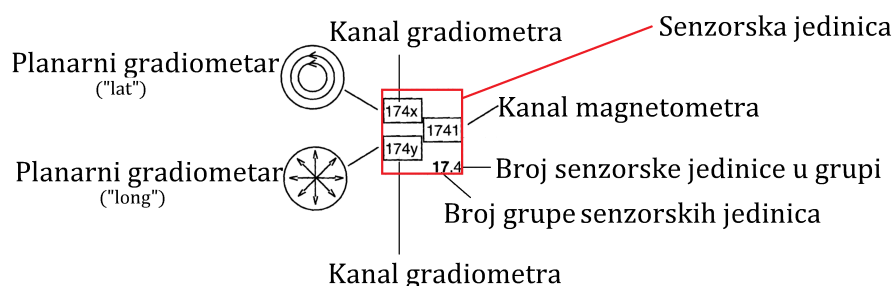
MEG kanali se sastoje od 306 supravodljiva senzora unutar kriogenske Dewar-ove posude. Senzori su raspoređeni u senzorske jedinice tako da svaka jedinica sadrži tri elementa: dva ortogonalno postavljena planarna gradiometra te jedan magnetomer (slika 4.1 - desno). Od 306 senzora 102 su magnetometra i 204 planarna gradiometra.



Slika 4.1: Raspored senzora (lijevo). Senzorska jedinica (desno)

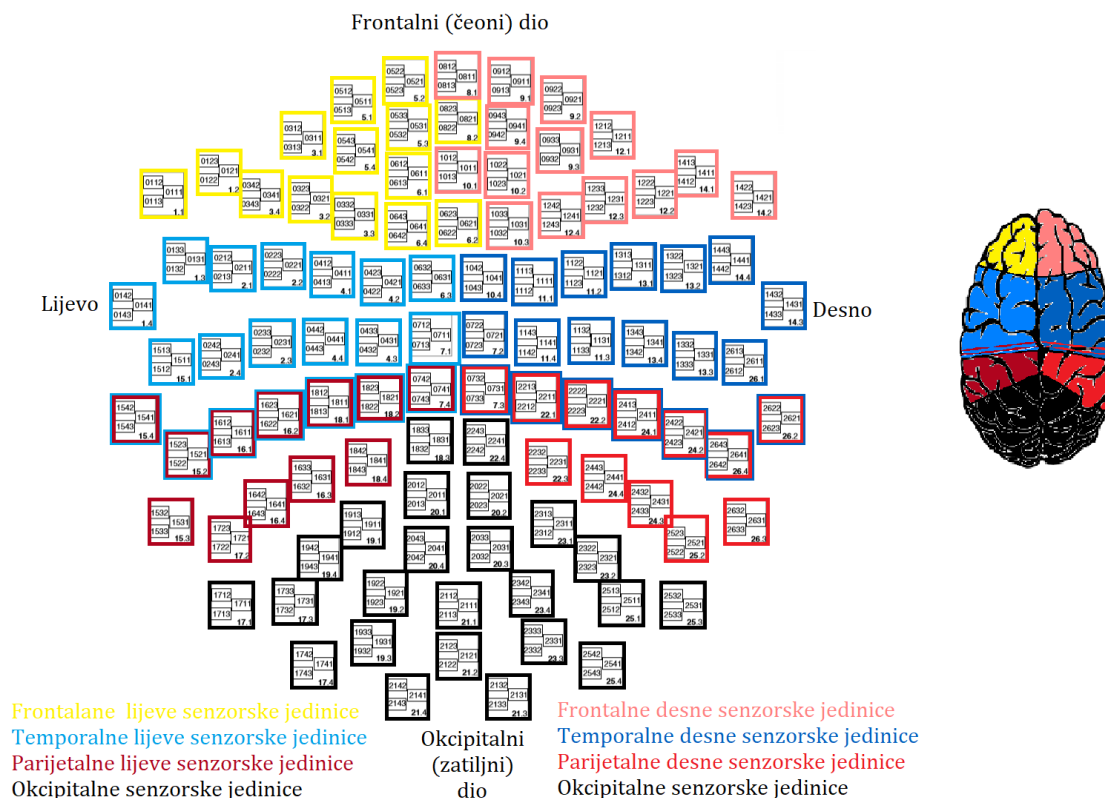
Bočni pogled na raspored senzora oko glave ispitanika prikazan je na slici 4.1 - lijevo, a plošni prikaz konstrukcije pojedine senzorske jedinice prikazan je na slici 4.3. Magnetometri mjere komponentu magnetskog polja koja je okomita na površinu senzora. Planarni gradiometri se sastoje od konfiguracije zavojnica “oblika broja osam” (slika 4.1 - desno) i mjere brze promjene magnetskog polja.

Svakoj senzorskoj jedinici dodijeljeno je ime koje sadrži četiri znamenke “xxyz” gdje je xx grupa senzorskih jedinica a y pojedina senzorska jedinica unutar grupe senzorskih jedinica. Posljednja znamenka z označava vrstu senzorske jedinice (magnetometar ili planarni gradiometar). Ako je vrijednost znamenke z broj 1, tada je to magnetometar a ako je broj 2 ili 3 tada je to planarni gradiometar kao što je prikazano na slici 4.2.



Slika 4.2: Nazivlje senzorskih jedinica Elektinih MEG sustava

Senzorske jedinice su podijeljene u frontalne, parijetalne, temporalne i okcipitalne kao na slici 4.3 (analogno podijeli kore velikog mozga). Popis svih senzorskih jedinica pojedine grupe nalazi se na stranici 57.



Slika 4.3: Podjela senzorskih jedinica¹

Preuzeto iz Elekta-manual (2005).

¹Prilagođeno prema Elekta-manual (2005)

4.3 Programski jezik *R* u statističkoj obradi eksperimentalnih podataka

R je programski jezik i integrirano programsko okruženje za upravljanje podacima te grafičku i numeričku analizu podataka. S obzirom na broj integriranih alata često se naziva statističkim programom, međutim *R* je univerzalni program koji je primjenjiv u bilo kojoj tehničkoj, prirodnoj ili društvenoj domeni koja zahtijeva neki oblik fizikalne, matematičke ili statističke analize. *R* je prije svega jednostavan, dobro razvijen, učinkovit i besplatan programski jezik koji uključuje uvjetne tvrdnje, petlje, rekurzivne funkcije definirane od strane korisnika te pruža mogućnost za učinkovito upravljanje podacima i njihovim pohranjivanjem.

Kod za programsko okruženje pisan je u programskim jezicima C, Fortranu i samom *R*-u te je slobodno dostupan pod GNU javnom licencom. GNU je računalni operacijski sustav koji se u potpunosti sastoji od slobodne programske podrške a pokrenuo ga je 1984. godine Richard Stallman. *R* sustav radi na različitim platformama, kao što su Windows, Mac OS i UNIX. *R* je objektno-orijentirani programski jezik čijom primjenom se mogu pisati objektima usmjereni programi te posjeduje mogućnost izmjene podataka s drugim programima kao što su datoteke formata MS Excel, tekst, SAS, Network Common Data Form (NetCDF) i datoteke s definiranim razdvajanjima (npr. CSV). Veoma važna je i mogućnost pristupa bazama podataka kao što su Oracle i MS Access putem ODBC pristupa bazama SQL upitima (paket "RODBC"). Objektno orijentirani jezici se temelje na konceptu da objekt posjeduje atribut koji ga opisuje te njemu pridružene procedure koje se nazivaju metodama.

Temelj sustava *R* jesu strukture koje se sastoje od klasa i metoda. Klasa (engl. class) je definicija objekta, a sustav klasa definira ulogu i svojstva pojedinih elemenata u sustavu *R*. Klase unutar sebe imaju definirane isječke (engl. slot) koji se koriste za čuvanje specifičnih informacija za tu klasu objekta. Metode su funkcije koje djeluju jedino na određenoj klasi objekata. Generičke funkcije u sebi nose specifičnu funkcionalnost, odnosno koncept. Primjerice funkcija `print()` ispisuje objekte, funkcija `plot()` ih crta, `predict()` radi projekciju na novom skupu podataka, itd. Svaka od tih funkcija ponaša se različito u odnosu na klasu objekta na koji je primijenjena.

R razlikuje podatke na temelju njihove dimenzionalnosti, homogenosti (sadržaj iste vrste) i heterogenosti (sadržaj različite vrste). Vektori (engl. vectors) su homogeni podatci dimenzije jedan dok heterogeni podatci iste dimenzije jesu liste (engl. lists). Podatci dimenzije dva uključuju matrice kao homogenu vrstu podataka odnosno skupove podataka (eng. data frame) koji su heterogeni. N-dimenzionalni tip homogenih podataka predstavljaju polja (engl. array). Osobitost sustava *R* je da ne poznaje skalar, odnosno vrstu podataka bez dimenzije. Svi skalari (alfanumerički znakovi) su u sustavu *R* definirani kao vektori duljine 1.

Temeljni homogeni podatci dimenzije jedan, odnosno atomski vektori, obuhvaćaju šest osnovnih tipova podataka: logički operator (engl. logical), cijeli broj (engl. integer), realan broj (engl. numeric), tekstualni (engl. character ili string), kompleksni broj (engl. complex) ili sirovi (engl. raw). Vektore u sustavu **R** obilježavaju tri svojstva: vrsta (typeof()), duljina (length()) i atribut (attributes()). Vektori se najčešće izrađuju funkcijom c(). Liste su strukturno kompleksni objekti koji svoje elemente spremaju hijerarhijski. Izrađuju se pomoću funkcije list(). Liste za razliku od atomskih vektora, mogu sadržavati i druge vrste vektora, uključujući i same liste. Radi ovog svojstva još ih nazivaju i rekurzivnim vektorima. Polje je skup podataka s višestrukim indeksima, npr. polje realnih ili cijelih brojeva, skup logičkih vrijednosti i slično. Polja su relativno rijetko korištene strukture podataka. Mogu biti višedimenzionalne, a specijalni slučaj dvodimenzionalnog polja je matrica. Izrađuju se pomoću funkcije array(). Matrice su dvodimenzionalna polja realnih ili kompleksnih brojeva sa posebno definiranim matematičkim operacijama. Matrice čine osnovu za velik dio statističkih analiza. Izrađuju se pomoću funkcije matrix() ili pretvaranjem vektora u matricu te spajanjem skupa vektora. Skupovi podataka (engl. data frames) su najuobičajeniji način čuvanja podataka u sustavu **R** a predstavljaju listu jednako dugačkih vektora. Prema ovoj definiciji oni imaju dvije dimenzije i dijele svojstva i matrica i lista. (Radović (2015)², Venables et al. (2004)³, <https://www.r-project.org/about.html>)

4.3.1 Funkcije i paketi u programskom okruženju **R**

R je program čiji je osnovni fokus na izradi i upravljanju funkcijama koji im pridružuje ista svojstva kao vektorima - mogu se dodijeliti nekoj varijabli, spremati na popis ili biti argumenti nekih drugih funkcija. Dodatno, omogućava izradu neimenovane funkcije te funkciju unutar funkcije. Funkcija se izrađuje uporabom naredbe function(). Funkcije vežu argumente za koje je moguće unaprijed predodrediti vrijednosti (engl. default values). Formalni argumenti su uključeni u samu definiciju funkcije. Imenovani argumenti u funkciji mogu imati predodređene vrijednosti. Argumenti se spajaju (engl. match) na tri načina: prema imenu, prema djelomičnom imenu ili prema poziciji.

Mogućnosti jezika **R** proširene su putem paketa koje razvijaju korisnici i time omogućuju uporabu specijaliziranih statističkih tehnika, grafičkih uređaja, uvoz/izvoz podataka, uporabu alata za izvještavanje i slično. Ovi paketi su razvijeni prije svega u jeziku **R**, ali ponekad i u jezicima Java, C ili Fortran. Dodatni paketi dostupni su putem arhive sustava **R** (CRAN: The comprehensive **R** Archive Network), Bioconductor (repozitorij paketa za analizu genomskih podataka) i drugim spremištima (engl. repository).

Osnovne operacije programa **R** obuhvaćene su tzv. osnovnim paketima koji podržavaju programski jezik S, osnovnu statistiku i osnovnu (engl. base) grafiku. Sve funkcije i podaci

²Preuzeto sa https://www.srce.unizg.hr/files/srce/docs/edu/R/s720_polaznik.pdf

³Preuzeto sa <https://cran.r-project.org/doc/contrib/Kasum+Legovic-UvodUr.pdf>

u **R**-u su spremljeni u paketima. Dva su razloga za ovaj pristup: prvi je efikasnost, a drugi je osiguravanje nezavisnosti u razvoju pojedinih funkcionalnih paketa i izbjegavanju konfliktnih situacija u razvoju koda.

U radu su korišteni sljedeći paketi : *dplyr*, *ggplot2*, *shiny* i *ncdf4*. Paket *dplyr* koristi se za manipulaciju podacima unutar kojih se podrazumijeva razlaganje velikog problema na dijelove prihvatljive veličine, izvršavanje operacija nad manjim djelovima i njihovo ponovno sastavljanje u cjelinu (Wickham, 2011). Paket je razvijen s ciljem da uključi ključne alate za rad sa podacima i omogući njihovo jednostavno korištenje, da ubrza proces izvršenja funkcija pomoću dijelova koda pisanih u programu C++ te da na isti način pristupa podacima bilo da se oni nalaze u tablicama (*data.frame* i *data.table*) ili bazama podataka (PostgreSQL, MySQL, SQLite i Google bigquery). U *dplyr* paketu je posebna su zastupljene jasne i jednostavne funkcije poput *group_by()*, *summarise()*, *filter()*, *select()* i druge).

4.4 Grafičko korisničko sučelje u programskom okruženju **R**

Grafičko korisničko sučelje (eng. graphical user interface, GUI) je veza između softverskog sustava i krajnjeg korisnika. Korisnik putem sučelja upravlja sustavom i ostvaruje željeni cilj, a sustav prima naredbe i putem sučelja prikazuje rezultat. GUI omogućava interakciju korisnika s računalom kroz manipulaciju grafičkim elementima i dodacima uz pomoć tekstualnih poruka i obavijesti. GUI programi prikazuju vizualne elemente poput ikona (sličice na desktopu, tj. pozadini), prozora, tipki s tekstom i/ili slikama, okvire za unos teksta, kvadratiće za odabir (moguće je odabrati više kvadratića – eng. check box) i kružice za odabir (moguće je odabrati samo jedan kružić – eng. radio button).

U ovom radu je korišten paket *shiny* za razvijanje korisničkog sučelja koje omogućava prikaz valnih formi polja snimljenog na senzorima MEG uređaja te prikaz prostorno usrednjenih valnih formi preko vrste, lokacije senzora i vremenskog intervala. Grafički prikaz generiran uz pomoć *shiny* paketa se mijenja u interakciji s korisnikom koji odabere ulazne parametre preko grafičkog sučelja. *Shiny* omogućava vezanje različitih funkcija kreiranih u programskom jeziku **R** kao i pozivanje drugih paketa.

Općenito, *shiny* aplikacije sadrže funkciju korisničkog sučelja (engl. user interface, UI), funkciju “servera” i sve dodatne podatke, skripte ili druge resurse potrebne za podršku aplikacije.

Funkcija korisničkog sučelja omogućuje kreiranje vizualnog prikaza aplikacije. U funkciji korisničkog sučelja nalaze se razne podfunkcije koje omogućuju stvaranje bočne trake, navigacijske trake, padajućih izbornika, klizača i slično. Te funkcije određuju način na koji se biraju ulazni podaci skripte, prostorni razmještaj pojedinih elemenata aplikacije

te mjesto prikazivanja rezultata zavisno o odabiru ulaznih podataka. Svaka funkcija/pod-funkcija ima jedinstveni naziv kojim se poziva u serveru.

Navigacijska traka izrađuje se funkcijom *navbarPage*. Svaki izbor navigacijske trake određuje podfunkcija *tabPanel*. Dodatne pod-izbore kreiraju podfunkcije *navbarMenu* i *tabPanel*.

Argumenti funkcije *tabPanel* su podfunkcije *sidebarPanel* i *mainPanel*. U *sidebarPanel* funkciji smještaju se sve podfunkcije (*widget* funkcije) koje će pozivati ulazne podatke skripte, odnosno sve ono što će korisnik aplikacije moći birati. Svaka *widget* funkcija ima nekoliko argumenata. Prva dva argumenta su naziv (*inputId*) i oznaka (*label*). Naziv se koristi za pristup vrijednostima *widget*-a u aplikaciji (korisnik neće vidjeti naziv), a oznaka se pojavljuje u grafičkom korisničkom sučelju ako je zadana. Ostali argumenti variraju zavisno o funkciji *widget*-a. Neke od *widget* funkcija su *radioButtons*, *SelectInput*, *SliderInput*, *checkboxInput*, *checkboxGroupInput* i druge.

Argumenti funkcije *mainPanel* su funkcije koje predstavljaju mjesto izlaznih podatka aplikacije kao što su grafike (*plotOutput*), tekst (*textOutput*), itd..

“Server” funkcija povezuje paket *shiny* i R skriptu u kojoj je pisana. Uvijek je definirana s dva argumenta: podatkovni ulaz i podatkovni izlaz. Podatkovni ulaz su zapravo ulazni podaci funkcije korisničkog sučelja. Svaki podatkovni izlaz je jedinstven i uključuje funkciju *render* koja odgovara vrsti reaktivnog objekta kao što su: izrazi (*renderPrint*), tablice (*renderTable*), grafike (*renderPlot*), tekst (*renderText*), slike (*renderImage*) i druge. Svaka *render* funkcija uzima jedan argument: R izraz okružen vitičastim zagradama (podatkovni ulaz). Izraz može biti jedna jednostavna linija teksta, a može uključivati i mnogo redaka koda.

4.4.1 NC.file

NC.file je podatkovna datoteka stvorena u formatu netCDF (*network Common Data Form*) koji se koristi za pohranjivanje višedimenzionalnih podataka na način neovisan o platformama i disciplinama za koje se koristi. Često ju koriste znanstvenici za pohranjivanje atmosferskih, klimatskih i oceanskih podataka. Također se koristi i u drugim znanstvenim područjima gdje je nužna pohrana velike količine podataka. NetCDF je sučelje za skupinu podataka koje sadrži funkcije za pohranjivanje i dohvaćanje podataka.

Programski jezik *R* ima mogućnost čitanja i pisanja netCDF datoteka koristeći pakete *ncdf* i *ncdf4* te raster i *RNetCDF*. NetCDF datoteke su binarne datoteke koje sadrže podatke i njihove opise, a u zaglavlju datoteke definirana je struktura podataka. Struktura podataka u nc datoteci je takva da ju treba transformirati u objekte (npr. *data.frame*) s kojima je lako računati u *R*-u. Sve funkcije potrebne za transformaciju podataka su dane u *-R* skripti *lib.senzori.R* koja se učitava prije same obrade (ispis funkcija se vidi u prilogu 7.1).

U sklopu konstrukcije grafičkog sučelja koristili smo sve navedene pakete za čitanje

i pisanje datoteka zapisanih u .nc formatu, a u kojima su pohranjeni podatci snimljeni na MEG senzorima.

4.5 RMS

U modernim mjerenjima zahtjeva se obuhvatna informacija o efektivnoj vrijednosti izvršenih mjerenja koja će korisniku dati jasne iskaze o rezultatu i njegovoj kvantiteti. Valni oblik MEG signala karakteriziraju pozitivne i negativne vrijednosti značajno različite od nule u konačnom vremenskom intervalu. Spektar valnih oblika ima vrijednost značajno različitu od nule u konačnom frekvencijskom intervalu. Signal je kontinuirana funkcija vremena s konačnom vršnom vrijednosti te posjeduje samo realnu komponentu kao funkciju vremena. Budući da je magnetsko polje vektorska veličina, signal snimljen na MEG senzorima poprima i pozitivne i negativne vrijednosti u ovisnosti o orijentaciji magnetskog polja u odnosu na površinu glave ispitanika.

Funkcija kvadratne sredine (engl. root mean square, RMS) koristi se kao mjera efektivne vrijednosti promjenjivih MEG signala snimljenih na istovrsnim senzorima u vremenskoj točki te se integrira preko izabranog vremenskog intervala.

Kvadratna sredina definirana je izrazom

$$f_{RMS}(t) = \int_{t_1}^{t_2} \sqrt{\frac{\sum_1^n a_i^2}{n}} dt$$

gdje su a_1, a_2, \dots, a_n diskretne vrijednosti amplitude magnetskog polja izmjerene na pojedinom senzoru n u određenoj vremenskoj točki, dok se integracija vrši preko izabranog vremenskog intervala $[t_1, t_2]$. Takvo prostorno usrednjavanje signala izmjerenih na MEG senzorima ima za cilj olakšanje obrade i vizualizacije podataka te usporedbu efektivnih vrijednosti signala između ispitanika.

Poglavlje 5

Rezultati

Grafičko korisničko sučelje razvili smo uz pomoć paketa Shiny i nazvali “*MEG VIEW*”. Sučelje omogućava prikaz podataka snimljenih na MEG sensorima u ovisnosti o podražaju (epoha) te prikaz njihovog prostornog usrednjavanja (RMS usrednavanje) preko vrste senzora (magnetometri/gradiometri), njihovog prostornog rasporeda (frontalni, temporalni, parijetalni i okcipitalni) te odabranog vremenskog intervala. Sastoji se od korisničkog dijela i središnjeg dijela u kojem se generira grafički prikaz (slika 5.1).



Slika 5.1: Grafičko korisničko sučelje “*MEG VIEW*”

5.1 MEG_VIEW.R

MEG_VIEW.R je skripta koju smo kreirali za pokretanje grafičkog korisničkog sučelja “*MEG VIEW*”. Ispis cjelokupne skripte nalazi se u Prilogu 7.2. Dio skripte koji kontrolira izgled sučelja na slici 5.1 kreirali smo kodom koji se može vidjeti ispod.

```
ui <- tagList( navbarPage(MEG VIEW,
  navbarMenu( "Plot",
    tabPanel( "Senzori",
      sidebarPanel(),
      mainPanel()
    ),
    tabPanel( "Grupe senzora",
      sidebarPanel(),
      mainPanel()
    ),
  ),
  navbarMenu( "RMS-plot",
    tabPanel( "Senzori",
      sidebarPanel(),
      mainPanel()
    ),
    tabPanel( "Grupe senzora",
      sidebarPanel(),
      mainPanel()
    ),
  ),
  tabPanel( "Raspodjela senzora" )
)

server <- function(input, output) {}

shinyApp(ui, server)
```

5.1.1 Dizajn

Navigacijsku traku sučelja kreirali smo pomoću funkcije *navbarPage*. Izbori navigacijske trake su “Plot”, “RMS-plot” i “Raspodjela senzora”. “Plot” i “RMS-plot” smo kreirali pomoću funkcije *navbarMenu*, a izbor “Raspodjela senzora” funkcijom *tabPanel*. Unutar izbora “Plot” i “RMS-plot” podfunkcija *tabPanel* pruža mogućnost dva izbora: “Senzori”

i “Grupe senzora”.

Bočnu traku u sučelju “*MEG VIEW*” kreirali smo pomoću funkcije *sidebarPanel*, a izbor parametara u bočnoj traci *widget* funkcijama. Za izbor epohe, izbor vrste senzorske jedinice i izbor grupe senzora koristili smo funkciju *radioButtons*, a za izbor senzora (jednog ili više) funkciju *selectInput*. Obje *widget* funkcije se prikazuju kao padajući izbornici grafičkog korisničkog sučelja. Za odabir vremenskog intervala korištena je funkcija *sliderInput* koja se prikazuje kao klizna traka.

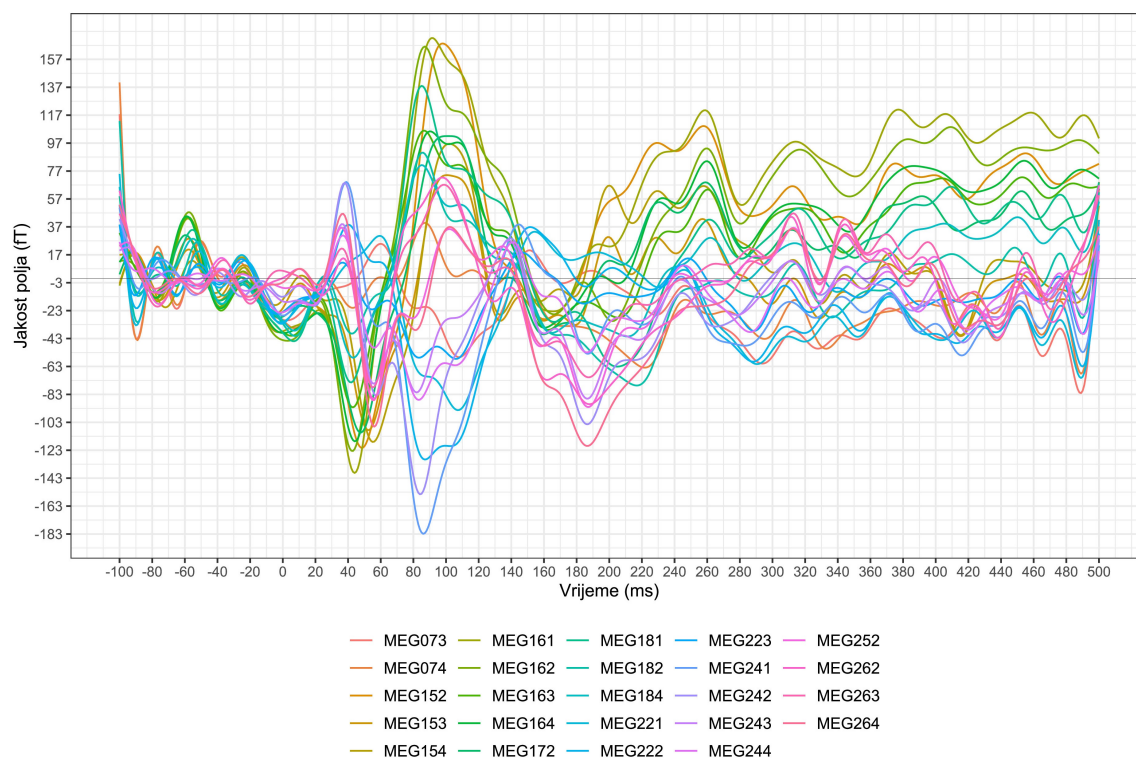
Središnji dio kreirali smo funkcijom *mainPanel* koja sadrži podfunkciju *plotOutput*, a kojom se prikazuje grafički prikaz zavisen o parametrima izbora korisnika korisničkom sučelju.

Ulazni podaci „server“ funkcije su funkcije skripte *MEG_VIEW.R*, a izlazni podaci su grafički prikazi izbora korisnika putem grafičkog sučelja. Korisnik putem grafičkog sučelja bira argumente pojedinih funkcija koje se nalaze unutar skripte *MEG_VIEW.R*.

Funkcija koja povezuje izbor “Plot” s grafičkom prikazom u korisničkom sučelju je *crtaj_group_wave* koja ima sljedeće argumente:

- *epoch* - odabir epohe,
- *chanel_type* - odabir vrste senzorske jedinice,
- *gname* - odabir grupe senzora ,
- *group* - odabir pojedinih senzora ,
- *time_interval* - odabir vremenskog intervala.

Izbor epohe *s1*, vrste senzorske jedinice magnetometar, grupe parijetalnih senzora te vremenskog intervala od $-100ms$ do $500ms$ rezultira grafičkim prikazom na slici 5.2.



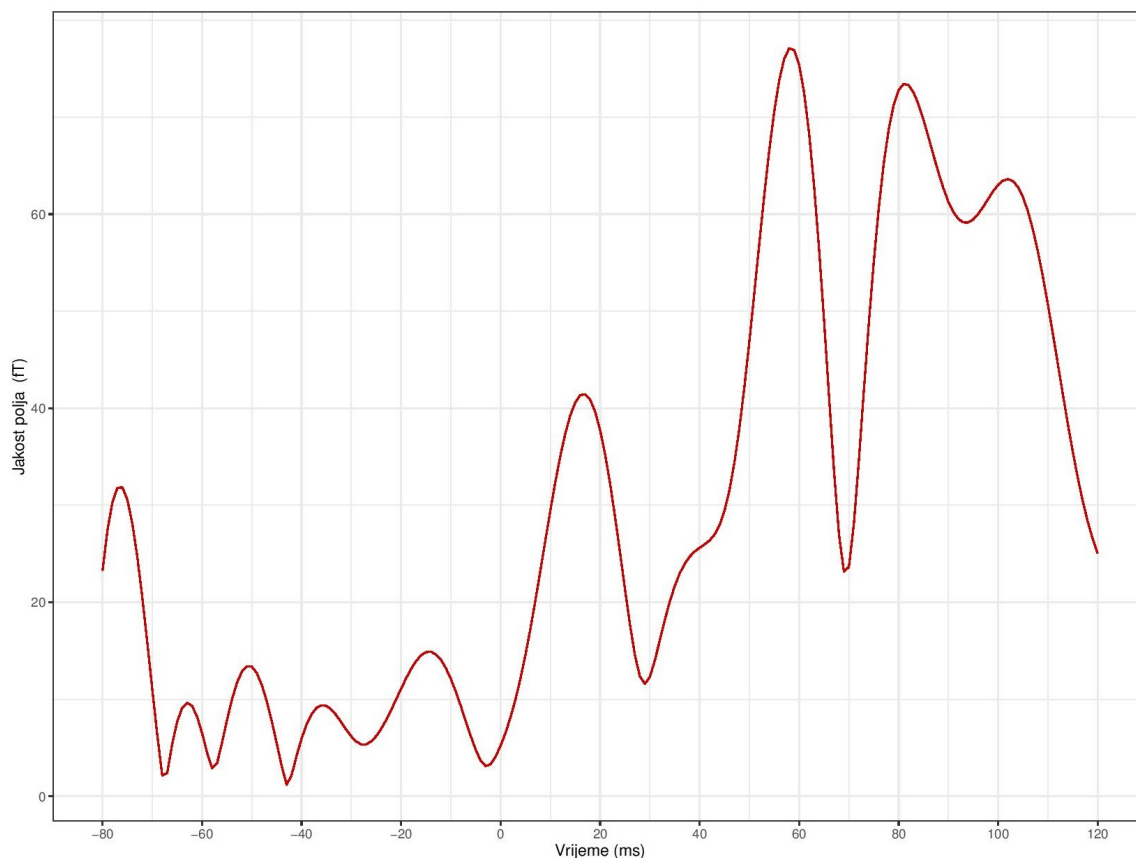
Slika 5.2: Funkcija *crtaj_group_wave*. Na slici je prikazana valna forma neuromagnetskog slušnog odgovora on-line usrednjena preko broja ponavljanja eksperimentalnog događaja ($n=100$) za svaki senzor. Valna forma prikazuje vremenski interval koji obuhvaća $100ms$ prije i $500ms$ nakon prezentacije podražaja. Ispod slike nalazi se popis senzorskih jedinica koje su uključene u parijetalne senzorske jedinice te pripadne valne forme prikazane različitim bojama

Potpuni ispis funkcije *crtaj_group_wave* nalazi se u prilogu 7.1.1.

Funkcija koja povezuje izbor “RMS-plot” s grafičkom prikazom u korisničkom sučelju je funkcija *crtaj_rms_wave* koja ima sljedeće argumente:

- *epoch* - odabir epohe,
- *chanel_type* - odabir vrste senzorske jedinice,
- *gname* - odabir grupe senzora ili pojedinih senzora,
- *time_interval* - odabir vremenskog intervala.

Odabir epohe s_2 , vrste senzorske jedinice *planarni gradiometar "lat"*, senzora "MEG111", "MEG112", "MEG113" i "MEG114" te vremenskog intervala od $-80ms$ do $120ms$ rezultira grafičkim prikaz kao na slici 5.3

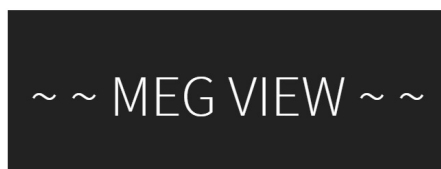
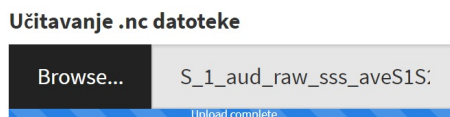


Slika 5.3: Funkcija *crtaj_rms_wave*. Na slici se nalazi prikaz valne forme koja je prostorno usrednjena preko senzora "MEG111", "MEG112", "MEG113" i "MEG114". Valna forma prikazuje vremenski interval koji obuhvaća $-80ms$ prije i $120ms$ nakon prezentacije podražaja

Potpuni ispis funkcije *crtaj_rms_wave* nalazi se u prilogu 7.1.2.

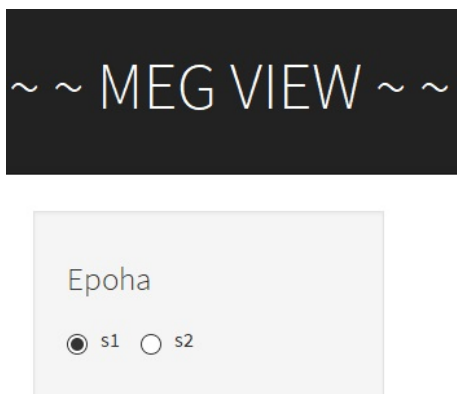
5.2 Grafičko korisničko sučelje “MEG VIEW”

Da bi se grafičko korisničko sučelje “MEG VIEW” pokrenulo, potrebno je učitati .nc datoteku (slika 5.4). Koristili smo .nc datoteka *S_1_aud_raw_sss_aveS1S2.nc* koja se sastoji od 28 varijabli (Waveforms, NumPassesUsed, chanToSensorMap, ChannelTypes i druge).



Slika 5.4: Učitavanje .nc datoteke

Odabirom *Browse*, otvaramo mjesto .nc datoteke koju je potrebno učitati. Nakon učitavanja .nc datoteke potrebno je odabrati epohu *s1* ili *s2* (slika 5.5) u ovisnosti o podražaju čije evocirane odgovore želimo prikazati.

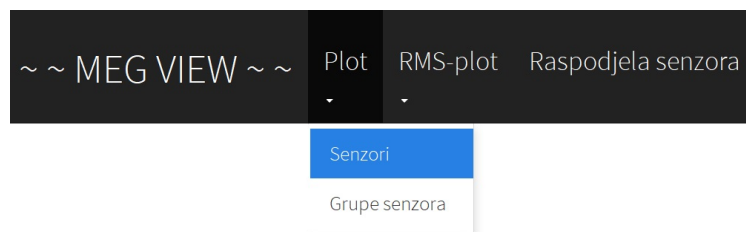


Slika 5.5: Odabir epohe

Vrijednost magnetskog polja izmjereno na senzorskim jedinicama u .nc datoteci poredane su tako da je prva uvijek planarni gradiometar kojeg smo označili s “lat”, druga je planarni gradiometar “long”, a treća je magnetometar “mag”.

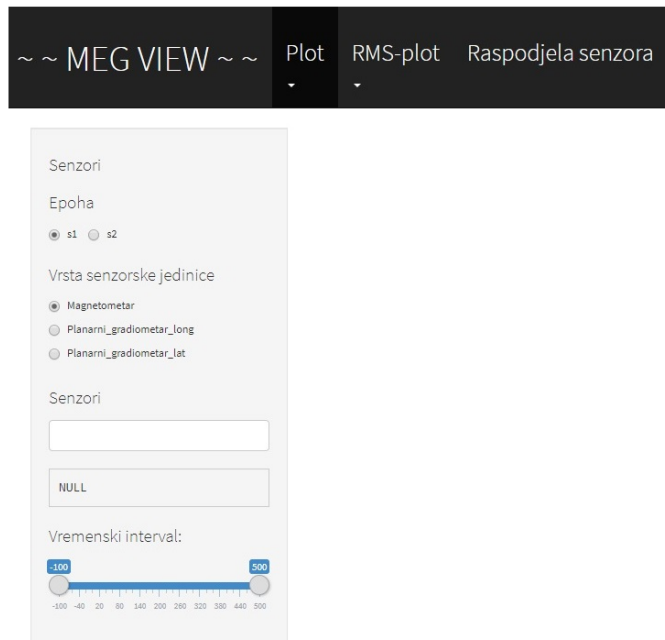
5.2.1 Izbor *Plot*

Prvi izbor u navigacijskoj traci *Plot* ima podizbore *Senzori* i *Grupe senzora* (slika 5.6).

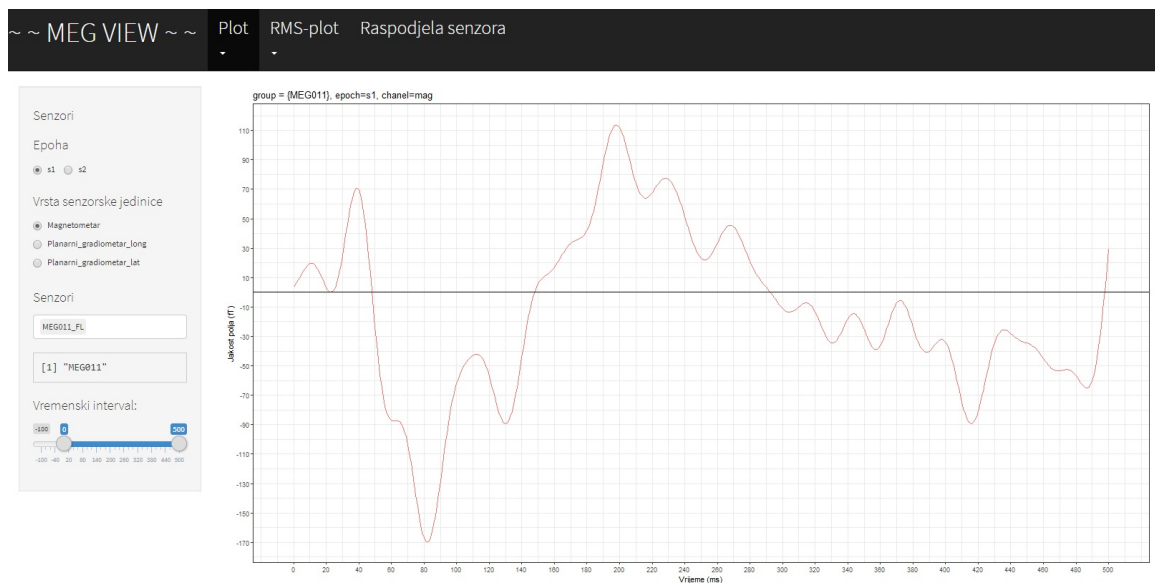


Slika 5.6: Izbor *Plot*

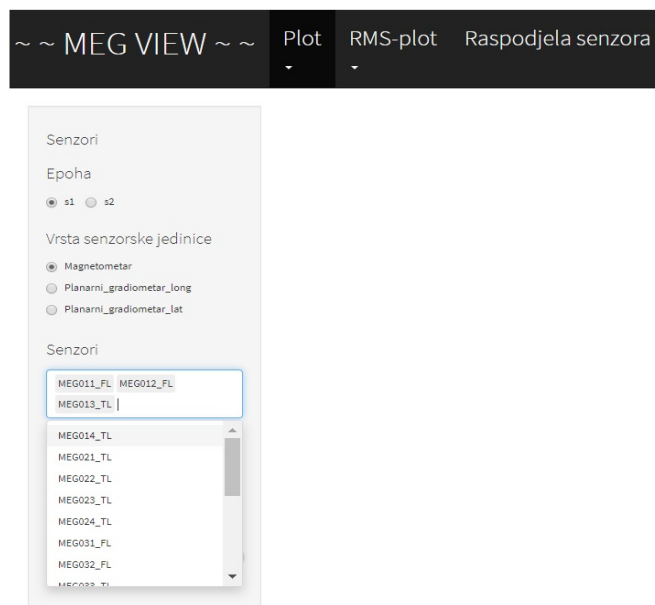
Odabirom podizbora *Senzori*, u bočnoj traci prikazuju se padajući izbornici *Vrsta senzorske jedinice*, *Senzori* i *Vremenski interval*. U izborniku *Vrsta senzorske jedinice* odabere se senzorska jedinica - magnetometar ili jedan od dva planarna gradiometra, a potom se u izborniku *Senzori* biraju pojedini senzori (slika 5.7 i slika 5.8).



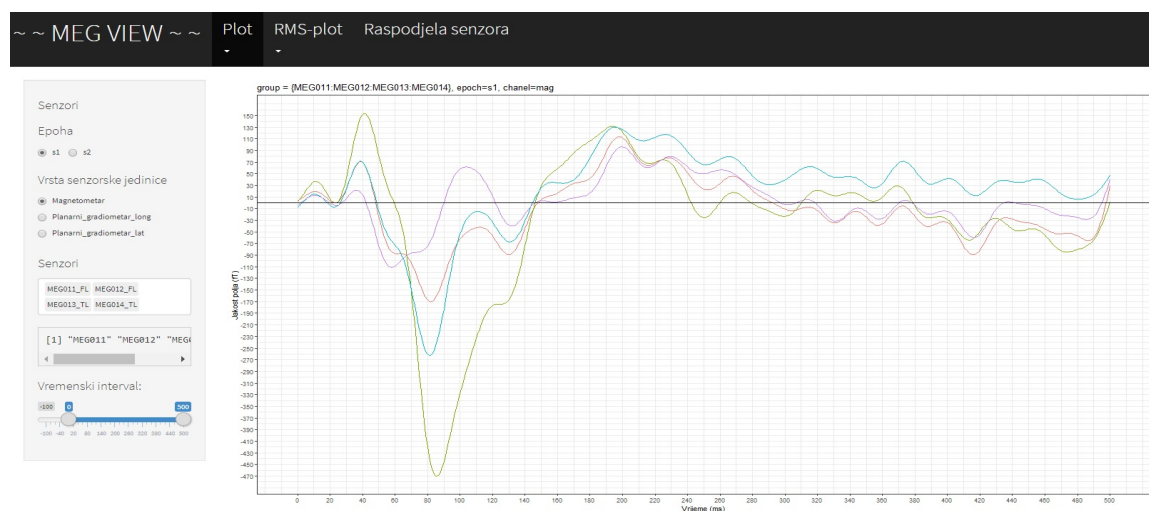
Slika 5.7: Odabir vrste senzorske jedinice



Slika 5.8: Valna forma za odabir senzorske jedinice magnetometar, senzora "MEG011" te vremenskog intervala od 0ms do 500ms

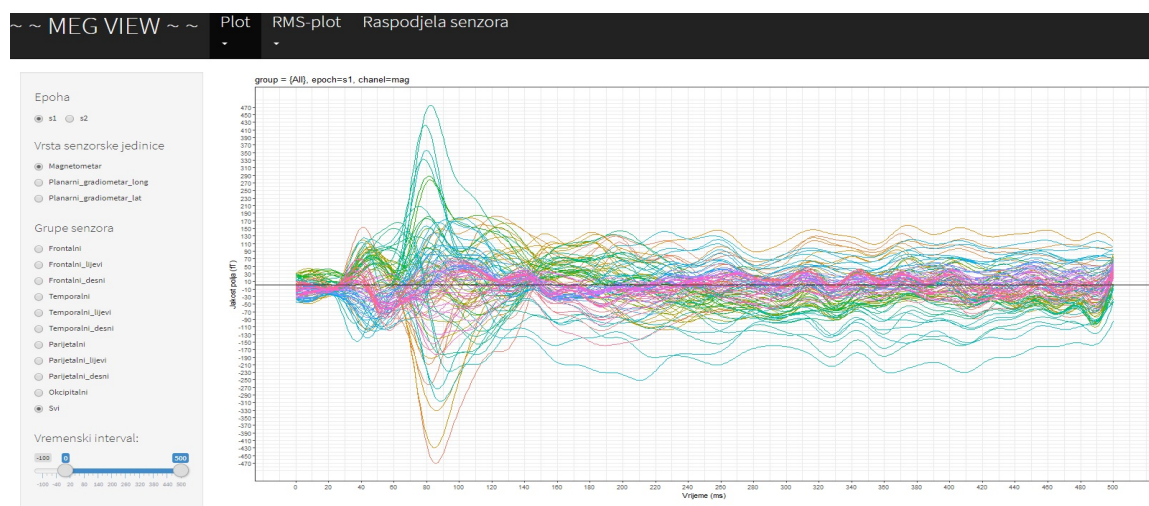


Slika 5.9: Odabir vrste senzorske jedinice i više senzora

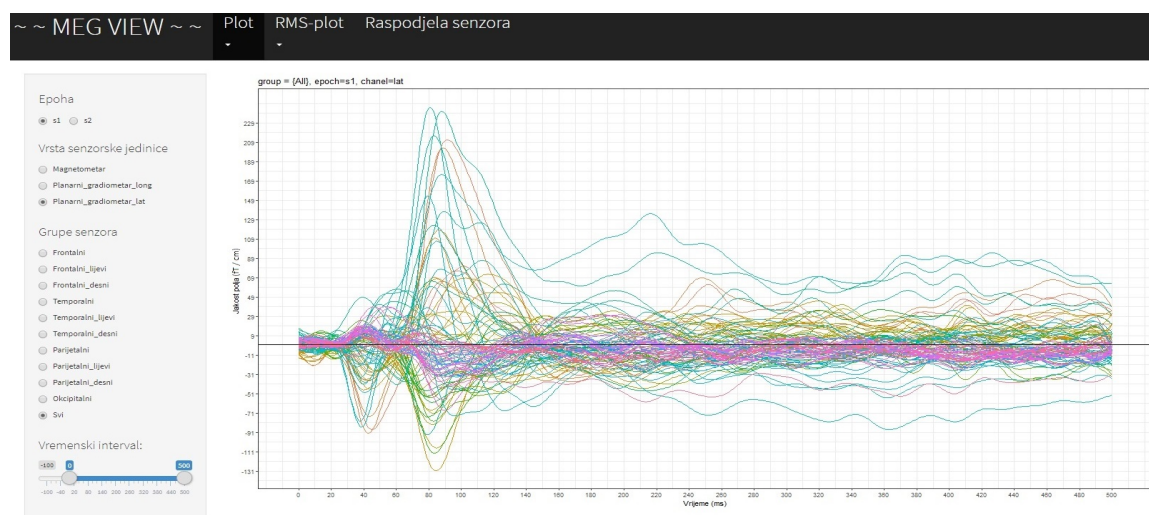


Slika 5.10: Valne forme za odabir senzorske jedinice magnetometar, senzora "MEG011", "MEG012", "MEG013" i "MEG014" te vremenskog intervala od 0ms do 500ms

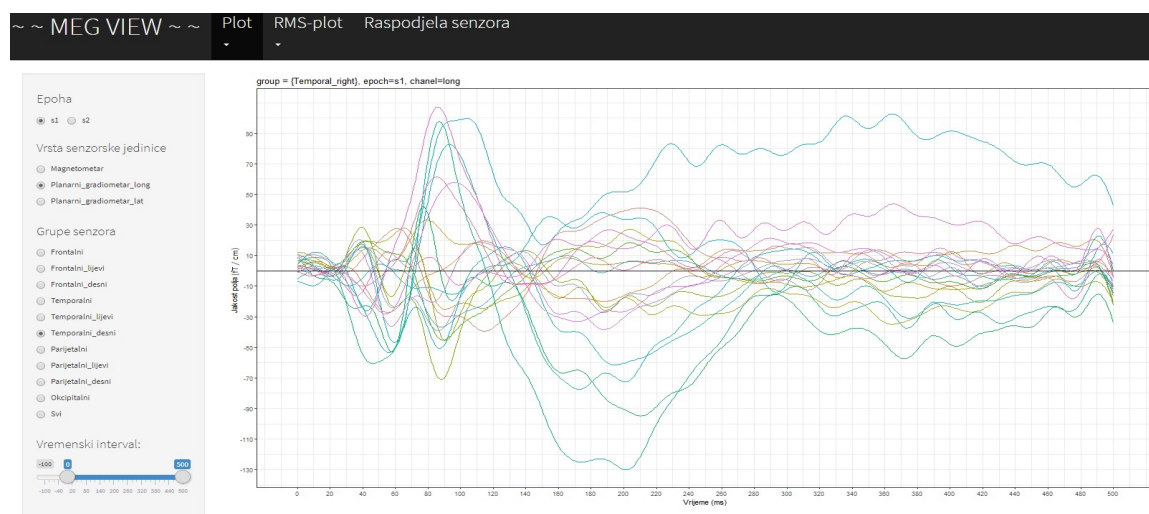
Odabirom podizbora *Grupe senzora*, u bočnoj traci prikazuju se padajući izbornici *Vrsta senzorske jedinice*, *Grupe senzora* i *Vremenski interval* (slika 5.11, 5.12, 5.13 i 5.14).



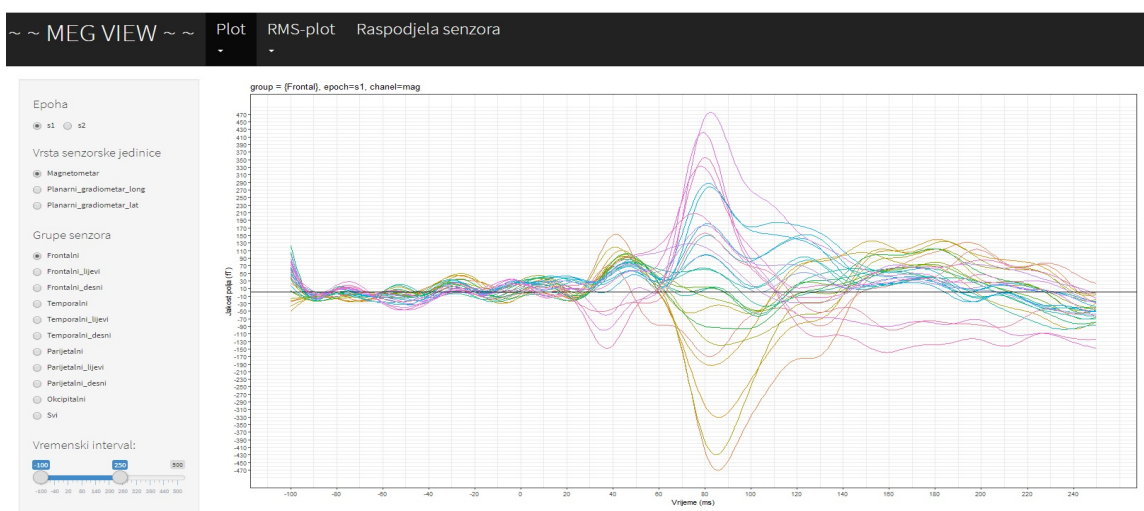
Slika 5.11: Valne forme za odabir senzorske jedinice magnetometar, grupe svih senzora te vremenskog intervala od 0ms do 500ms



Slika 5.12: Valne forme za odabir senzorske jedinice planarni gradiometar “lat”, grupe svih senzora te vremenskog intervala od 0ms do 500ms



Slika 5.13: Valne forme za odabir senzorske jedinice planarni gradiometar “long”, grupe temporalnih desnih senzora te vremenskog intervala od 0ms do 500ms



Slika 5.14: Valne forme za odabir senzorske jedinice magnetometar, grupe frontalnih senzora te vremenskog intervala od $-100ms$ do $250ms$

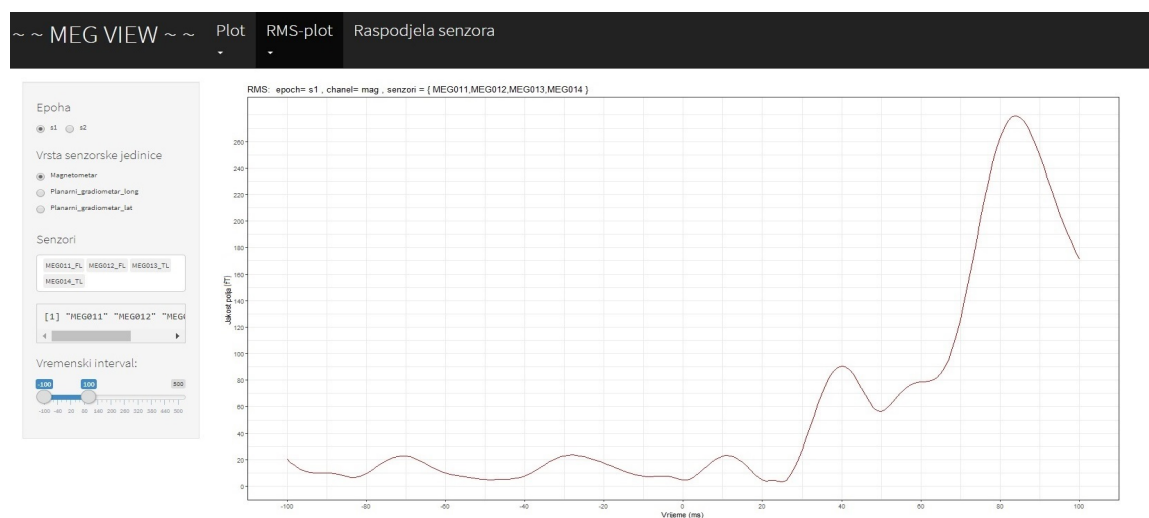
5.2.2 Izbor *RMS-plot*

Drugi izbor u navigacijskoj traci *RMS-plot* ima podizbore *Senzori* i *Grupe senzora* (slika 5.15).

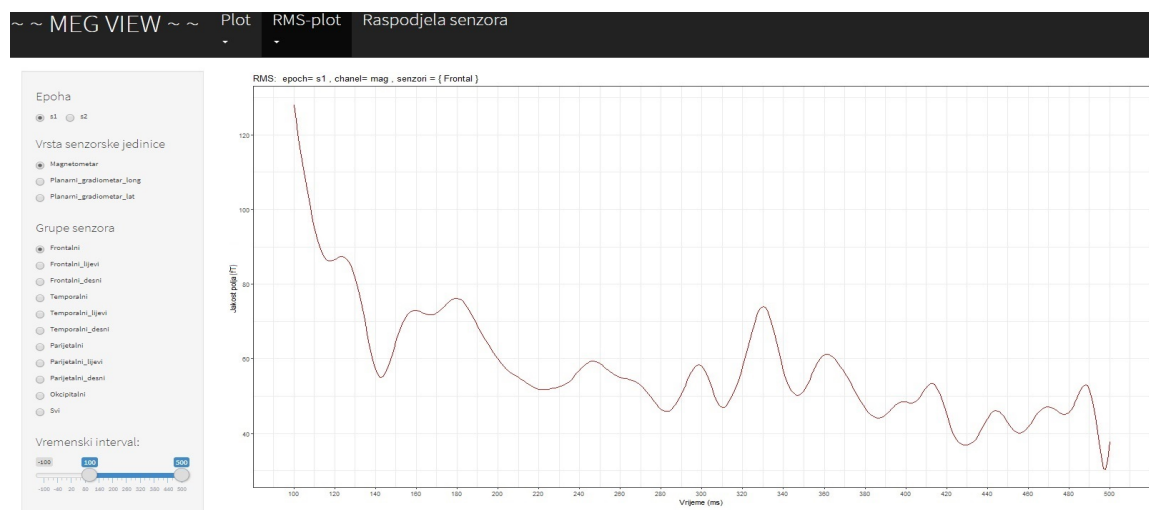


Slika 5.15: Izbor *RMS-plot*

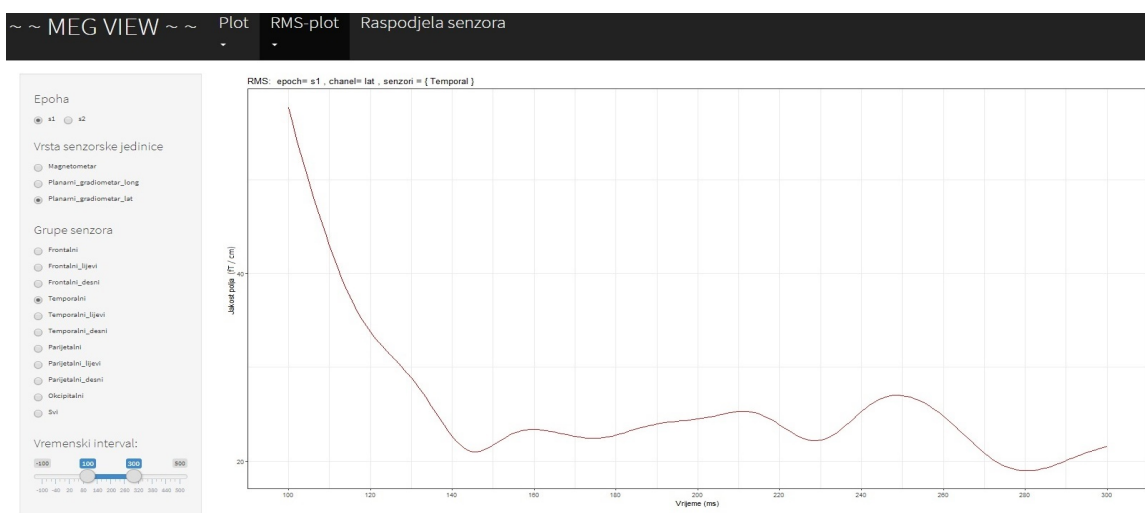
Odabirom pojedinih podizbora *Senzori* ili *Grupe senzora*, u bočnoj traci prikazuju se padajući izbornici *Vrsta senzorske jedinice*, *Senzori/Grupe senzora* i *Vremenski interval* (slika 5.16, 5.17, 5.18 i 5.19).



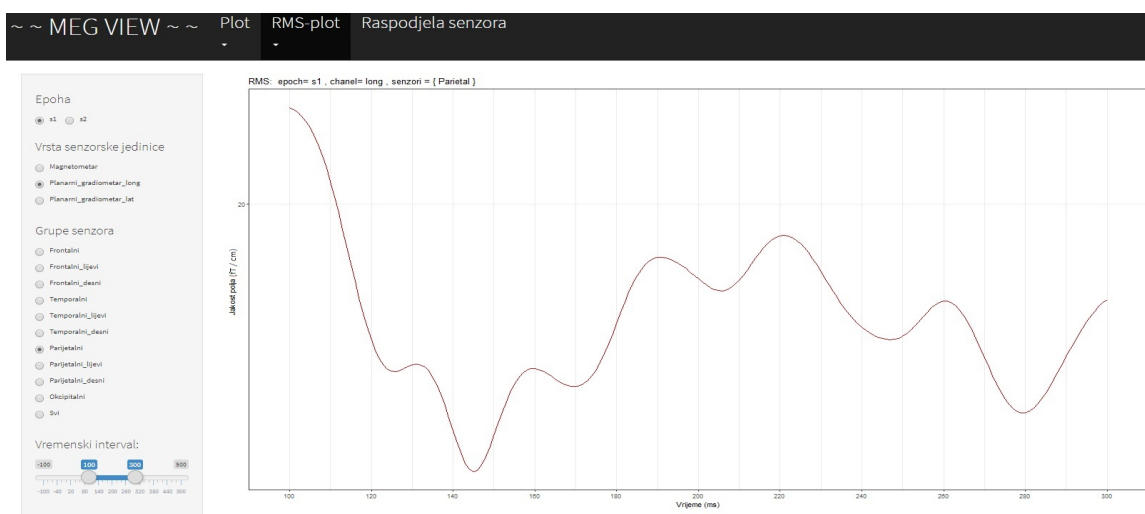
Slika 5.16: Efektivna (RMS) valna forma za odabir senzorske jedinice magnetometar, senzora "MEG011", "MEG012", "MEG013" i "MEG014" te vremenskog intervala od $-100ms$ do $100ms$



Slika 5.17: Efektivna (RMS) valna forma za odabir senzorske jedinice magnetometar, grupe frontalnih senzora te vremenskog intervala od $100ms$ do $500ms$



Slika 5.18: Efektivna (RMS) valna forma za odabir senzorske jedinice planarni gradiometar “lat”, grupe temporalnih senzora te vremenskog intervala od 100ms do 300ms



Slika 5.19: Efektivna (RMS) valna forma za odabir senzorske jedinice planarni gradiometar “long”, grupe parijetalnih senzora te vremenskog intervala od 100ms do 300ms

Poglavlje 6

Diskusija

Ovaj rad rezultirao je grafičkim korisničkim sučeljem “*MEG VIEW*” razvijenim u programskom jeziku **R**. Sučelje omogućava učitavanje specifičnih .nc datoteka, prikaz MEG signala snimljenih na senzorskim jedinicama te prikaz usrednjenih MEG signala primjenom funkcije RMS (efektivni signal) uz mogućnost izbora vrste senzora, prostorne lokacije senzora, broja senzora i vremenskog intervala te direktan prikaz magnitude signala u svakoj točki vektorskog prikaza valne forme.

R je potpuno otvoreni programski sustav koji pruža širok izbor statističkih metoda za linearno i nelinearno modeliranje, klasične statističke testove, analize vremenskih serija i klasteriranje. Lako je proširiv s velikim izborom grafičkih tehnika pa omogućuje kvalitetan grafički prikaz izmjerenih signala i niza vezanih složenih funkcija. Upravo je sustav **R** Federalna agencija za lijekove (*Federal Drug Administration*, FDA) identificirala pogodnim za prikaz i tumačenje podataka kliničkih istraživanja. **R** statističku analizu provodi u nizu koraka pohranjujući međurezultate svakog koraka u obliku objekata koji se mogu koristiti za kasnija ispitivanja drugim funkcijama sustava uz prikaz minimalanog rezultata. Iako dominantan u statističkoj analizi u odnosu na druga okruženja, sustav **R** ima vrlo slabu podršku analizama putem grafičkih sučelja pa u znanstvenoj i medicinskoj zajednici postoji potreba za razvojem GUI-a koji funkcioniraju u okruženju sustava a koji omogućavaju integraciju kompleksnijih statističkih analiza te kvalitetnu vizualizaciju mjernih podataka i rezultata analiza. **R** zahtjeva pisanje naredbi kako bi se provele analize i napravila vizualizacija što otežava i usporava korištenje u široj zajednici zbog potrebe učenja jezika S. Ipak, ovakav način rada pruža mogućnost čuvanja tijeka analize (engl. processing log) koji se koristi u svrhu izvještavanja ili ponavljanja analize pa se može smatrati i prednošću. Paket *Rcmdr* u stanovitoj mjeri omogućava način rada GUI-a i određen skup analiza a danas se polako razvijaju različiti oblici podrške korisnicima sustava **R** (npr. *Revolution Analytics*) ili mogućnost on-line analize u oblaku (engl. cloud), kao npr. *StatAce*. Razvojem GUI-a koji omogućava vizualizaciju MEG signala istovremeno mjerenog na 306 senzora u okolini glave te prikaz njegove efektivne valne forme, RMS usrednjene preko izabra-

nog broja senzora, vrste senzora te anatomske lokacije, ovaj rad pruža malen ali značajan doprinos akademskoj zajednici koja koristi **R** okruženje za analizu rezultata znanstvenih i medicinskih istraživanja MEG-om. Velika prednost sustava **R** je njegova dostupnost kao slobodnog softvera pod uvjetima *Free Software Foundation GNU*, opće javne licence u obliku izvornog kôda koji omogućuje slobodu uporabe programa u bilo koje svrhe, slobodu proučavanja načina rada programa i mogućnost prilagodbe vlastitim potrebama te slobodu kopiranja i distribucije poboljšanog programa. Osim toga, **R** funkcionira na raznim platformama *UNIX* i sličnim sustavima (uključujući *FreeBSD* i *Linux*), *Windows* i *MacOS*. Dozvoljava statističke analize i vizualizaciju te njihovo neograničeno unaprjeđenje. **R** posjeduje mogućnost rada na velikim i kompleksnim objektima, a ograničenja su vezana uz operacijski sustav koji se koristi, a ne sustav **R**. Veoma važna je i mogućnost pristupa bazama podataka te vrlo dobra tehnička dokumentacija i velik broj udžbenika koje pripremaju sami korisnici. Svaki korak u analizi je sačuvan i takva povijest (.Rhistory datoteka) može se naknadno koristiti u novim analizama ili kao dokumentacija postojećoj. Zbog svoje organizacije, **R** potiče kritičko razmišljanje tijekom provedbe analize, za razliku od čestog poticanja izvršavanja analiza pritiskom na tipku koju promoviraju takozvani „user-friendly“ komercijalni paketi. U potpunosti je programibilan i u podlozi nosi vrlo sofisticiran jezik S pa se analize jednostavno automatiziraju pisanjem skripti i korisničkih funkcija. Na taj način je i pojednostavljena priprema korisničkih paketa i njihovo stavljanje zajednici na uporabu i provjeru. Nadalje, programski kôd svake funkcije je javan i vidljiv je svaki korišteni algoritam.

Mnoga programska okruženja također omogućavaju razvijanje grafičkih korisničkih sučelja, no uglavnom su komercijalna i zahtijevaju obnavljanje licenci. *MatLab* (engl. Matrix Laboratory) pruža razvojno okruženje visoke efikasnosti te opsežne okvire za alate i aplikacije potrebne za izgradnju i razvoj grafičkih sučelja. *MatLab* raspolaze velikim mogućnostima za grafički prikaz podataka, vektora i matrica. Postoje funkcije visokog stupnja za 2D i 3D vizualizaciju podataka, obradu slike i animaciju.

U usporedbi s *MatLab*-om koji je komercijalni proizvod, programski jezik **R** se može slobodno koristiti i distribuirati, no *MatLab* aplikacije su efikasnije, osobito kad se radi o strojnom učenju. Međutim, u **R** okruženju se mogu brže postići rezultati statističkih analiza i poboljšati performanse praćenjem performanse praćenjem izvedbe pojedinih koraka u kodu. Trenutno u akademskoj zajednici postoji nekoliko komercijalnih i polukomercijalnih aplikacija za vizualizaciju i analizu rezultata neurofizioloških MEG i EEG mjerenja temeljenih na *MatLab* platformi poput BrainWave paketa (Jobst et al., 2018), NutMEG paketa (Dalal et al., 2004) i Brainstorm paketa (Tadel et al., 2011).

Popularni programski jezik *Python* u posljednjih nekoliko godina sve je više prisutan jer je slobodnog dohvata, može se preuzeti preko Interneta i lako instalirati uz operacijske sustave *Windows* i *Linux* kao i uz *Mac OS*. Prednost u odnosu na **R** leži u vrlo jednostavnim pravilima pisanja (sintaksa) tako da se brzo uči i ulazi u upotrebu. *Python* je hibrid između

skriptnih jezika poput *Pearl*-a i *Scheme* te sistemskih programskih jezika poput *C*, *C++* i *Java*. Zbog toga omogućava jednostavnost skriptnih jezika, ali istovremeno i napredne programske alate koji se mogu naći u sistemskim programskim jezicima. *Python* ima jako široku upotrebu, od sistemske administracije i dizajna web-stranica do njegove numeričke primjene. *Numpy* spada u osnovne znanstvene pakete u *Python*-u. Sadrži *n*-dimenzionalan niz objekata, razne funkcije, linearnu algebru, *Fourier*-ovu transformaciju i razne druge mogućnosti. U usporedbi s *Python*-om, *R* pruža puno efikasnije alate za statističku analizu podataka te rezultira grafičkim prikazima u vektorskom formatu koji za prikaz grafičkog sadržaja koristi meta-informacije pa zadržava izvornu kvalitetu prikaza sadržaja na svim razinama skaliranja. Ovaj format olakšava očitavanje amplitude i latencije karakterističnih pikova valnih formi direktno iz grafičkog prikaza jednostavnim prislonom kursora. *MNE* je relativno novi slobodan programski paket razvijen na *Python* platformi za prikaz i analizu rezultata neurofizioloških MEG i EEG mjerenja, no još uvijek je u fazi testiranja i nije široko rasprostranjen u akademskoj zajednici (Gramfort et al., 2014).

Zaključak

Ovim radom demonstrirane su mogućnosti objektno orijentiranog programiranja pomoću podrške *Shiny* modula za GUI u *R*-u kao alata za vizualizaciju MEG podataka i efektivnih valnih formi koje olakšavaju usporedbu rezultata mjerenja među ispitanicima. Prikazani su primjeri korištenja programa za oblikovanje prozora, tipki i padajućih listi izbornika koje pružaju mogućnost odabira epohe, vrste senzora, njihovog broja te anatomske lokacije kao i vektorskog prikaza valnih formi neuromagnetskog signala preko više stotina istovrsnih senzora kao i efektivnog (prostorno usrednjenog) individualnog signala. Pritom su korištene metode u programiranju i naredbe za obradu teksta, slike i geometrijskog rasporeda teksta i slike unutar prozora. Testirana je i mogućnost dodavanja klizne trake (engl. slider bar) kao vremenskog izbornika. Programiranjem svih tih instanci, postiglo se jedno kvalitetno rješenje u obliku prozora s ispisom teksta i slike. Velika prednost korištenja ovog modula je mogućnost direktnog očitavanja magnitude i latencije signala u svakoj točki vektorskog prikaza valne forme jednostavnim prislonom kursora, što ubrzava i pojednostavljuje analizu evociranih neuromagnetskih odgovora.

Poglavlje 7

Prilozi

7.1 lib.senzori.R

```
library(ncdf4)
library(dplyr)
library(ggplot2)
library(rChoiceDialogs)
library(shiny)
library(tidyr)

data_path <- "../.. / Data / S_1_aud_raw_sss_aveS1S2.nc"
nc <- nc_open(data_path)
cat("\npath: ", data_path, "\n")
channel_types <- c("long", "lat", "mag")
epoch_names <- c("s1", "s2")
channels <- ncvar_get(nc, "chanToSensorMap")
waveforms <- ncvar_get(nc, "Waveforms")
MEGchannels <- channels[grep("MEG", channels)]

#Napomena: "MEG171"= "MEG1711", "MEG1712", ""

Occipital <- c("MEG171", "MEG173", "MEG174", "MEG183",
"MEG191", "MEG192", "MEG193", "MEG194", "MEG201", "MEG202",
"MEG203", "MEG204", "MEG211", "MEG212", "MEG213", "MEG214",
"MEG224", "MEG231", "MEG232", "MEG233", "MEG234", "MEG251",
```

```

"MEG253", "MEG254")
attr( "Occipital", "name") <- "Occipital"

Parietal <- c("MEG073", "MEG074", "MEG152", "MEG153",
"MEG154", "MEG161", "MEG162", "MEG163", "MEG164", "MEG172",
"MEG181", "MEG182", "MEG184", "MEG221", "MEG222", "MEG223",
"MEG241", "MEG242", "MEG243", "MEG244", "MEG252", "MEG262",
"MEG263", "MEG264")
attr( "Parietal", "name") <- "Parietal"

Temporal <- c("MEG013", "MEG014", "MEG021", "MEG022",
"MEG023", "MEG024", "MEG041", "MEG042", "MEG043", "MEG044",
"MEG063", "MEG071", "MEG072", "MEG073", "MEG074", "MEG104",
"MEG111", "MEG112", "MEG113", "MEG114", "MEG131", "MEG132",
"MEG133", "MEG134", "MEG143", "MEG144", "MEG151", "MEG152",
"MEG154", "MEG161", "MEG162", "MEG181", "MEG182", "MEG221",
"MEG222", "MEG241", "MEG242", "MEG261", "MEG262", "MEG264")
attr( "Temporal", "name") <- "Temporal"

Frontal <- c("MEG011", "MEG012", "MEG031", "MEG032",
"MEG033", "MEG034", "MEG051", "MEG052", "MEG053", "MEG054",
"MEG061", "MEG062", "MEG064", "MEG081", "MEG082", "MEG091",
"MEG092", "MEG093", "MEG094", "MEG101", "MEG102", "MEG103",
"MEG121", "MEG122", "MEG123", "MEG124", "MEG141", "MEG142")
attr( "Frontal", "name") <- "Frontal"

Frontal_left <- c( "MEG011", "MEG012", "MEG031", "MEG032",
"MEG033", "MEG034", "MEG051", "MEG052", "MEG053", "MEG054",
"MEG061", "MEG062", "MEG064", "MEG082")
attr( "Frontal_left", "name") <- "Frontal_left"

Frontal_right <- c( "MEG081", "MEG091", "MEG092", "MEG093",
"MEG094", "MEG101", "MEG102", "MEG103", "MEG121", "MEG122",
"MEG123", "MEG124", "MEG141", "MEG142")
attr( "Frontal_right", "name") <- "Frontal_right"

All <- c(Parietal, Occipital, Temporal, Frontal)
%>% unique() %>% sort()
attr( "All", "name") <- "All"

```

```
Parietal_left <- c("MEG074", "MEG152", "MEG153", "MEG154",
"MEG161", "MEG162", "MEG163", "MEG164", "MEG172", "MEG181",
"MEG182", "MEG184")
attr(Parietal_left, "name") <- "Parietal_left"
```

```
Parietal_right <- c("MEG073", "MEG221", "MEG222", "MEG223",
"MEG241", "MEG242", "MEG243", "MEG244", "MEG252", "MEG262",
"MEG263", "MEG264")
attr(Parietal_right, "name") <- "Parietal_right"
```

```
Temporal_left <- c("MEG013", "MEG014", "MEG021", "MEG022",
"MEG023", "MEG024", "MEG041", "MEG042", "MEG043", "MEG044",
"MEG063", "MEG071", "MEG074", "MEG151", "MEG152", "MEG154",
"MEG161", "MEG162", "MEG181", "MEG182")
attr(Temporal_left, "name") <- "Temporal_left"
```

```
Temporal_right <- c("MEG072", "MEG073", "MEG104", "MEG111",
"MEG112", "MEG113", "MEG114", "MEG131", "MEG132", "MEG133",
"MEG134", "MEG143", "MEG144", "MEG221", "MEG222", "MEG241",
"MEG242", "MEG261", "MEG262", "MEG264")
attr(Temporal_right, "name") <- "Temporal_right"
```

```
senzor2name <- function(x){
  substr(x, start = 1, stop = 6)}
```

```
senzor2group <- function(name){
  x <- sub("MEG", "", name)
  substr(x, start = 1, stop = 2)}
```

```
senzor2num <- function(name){
  x <- sub("MEG", "", name)
  substr(x, start = 3, stop = 3)}
```

```
get_MEG_waves <- function(){
  megi <- grep("MEG", chanel)
  waves <- waveforms[megi,]
  time <- paste0("t", 1:dim(waves)[2])
  epochs <- c("s1", "s2")
}
```

```

dimnames(waves) <- list(MEGchannels, time, epochs)
waves}

senzor_waves <- function(senzors=NULL, chanel_type=NULL,
epoch=NULL, time_interval=NULL){
  if (is.null(senzors)){
    stop("\n Senzori nisu odabrani.\n")}
  if (is.null(chanel_type)){
    chanel_type <- chanel_types }
  if (is.null(epoch)){
    epoch <- epoch_names}
  if ( is.null(time_interval) ){
    time_interval <- c(1, max_time) - time_shift}
  if ( !is.null(chanel_type) ){
    if ( !all(chanel_type %in% chanel_types) ){
      stop("Unrecognized chanel name: ", chanel_type)}}
  tmin <- time_interval[1] + time_shift
  tmax <- time_interval[2] + time_shift
  time <- seq(tmin, tmax)
  cat(paste0(" Input: [", time_interval[1], ",",
time_interval[2], "]\n"))
  cat(paste0(" Indeks: [", tmin, ",", tmax, "]\n"))
  time_error <- FALSE
  if (tmin < 1) { time_error = TRUE}
  if (tmax > max_time) { time_error = TRUE}
  if (time_error){
    cat("Vremenski interval treba biti unutar intervala
[-100, 500].\n")
    stop("Greska u dimenziji vremenskog prozora! \n")}
  df <- tibble()
  for (ep in epoch){
M <- get_MEG_waves()[,time,ep] %>% as_tibble()
M$chanel <- MEGchannels
snum <- length(MEGchannels)/3
M$type <- rep(chanel_types, snum)
dfM <- M %>% mutate(senzor = substr(chanel,
start = 1, stop = 6)) %>%
  filter(senzor %in% senzors) %>% filter(type %in%
chanel_type)

```

```

dfM$epoch <- ep
df <- bind_rows(df, dfM)
attr(df, "tmin") <- tmin
attr(df, "tmax") <- tmax
df}

rms <- function (x){
  x <- sqrt(mean(x^2))
  return(x)}

RMS <- function(df){
  tmin <- attr(df, "tmin")
  tmax <- attr(df, "tmax")
  col_min <- paste0("t", tmin)
  col_max <- paste0("t", tmax)
  m <- df %>% select(col_min:col_max) %>% as.matrix()
  apply(m, 2, rms) # 2 - po stupcima, 1 - po recima}

test_data <- function(epoch=NULL, slice=c(1:max_time)){
  cat("\n U eksperimentalnoj fazi...\n\n")
  require(Rfast)
  # epoch = "s2"
  m <- get_waveforms(epoch)[, slice]
  maxv <- m %>% rowMaxs(value=TRUE)
  cat("summary maxv:\n")
  print(summary(maxv))
  maxt <- m %>% rowMaxs(value=FALSE)
  print(summary(maxt))
  cat("data values summary:\n")
  mcol <- matrix(m, ncol=1) %>% as.numeric()
  print(summary(mcol))
  names(maxv) <- maxt
  maxv
  (res <- maxv[which(maxv > 10^3)])
  st <- paste0(res, collapse = '\n')
  cat("\n maxv[which(maxv > 10^3)]:
  ( len = ", length(res), ")\n", st, "\n")
  cnames <- rownames(m)
  m <- m %>% as_tibble()

```

```

incomplete_idxxs <- which(!m %>% complete.cases())
incomplete_chanelxs <- cnames[incomplete_idxxs]
cat("\n Incomplete row idxs:\n")
cat(incomplete_idxxs)

```

7.1.1 Funkcija *crtaj_group_wave*

```

crtaj_group_wave <- function( gname=NULL, group=NULL,
epoch="s1", chanel_type="mag", time_interval=NULL, width=10,
height=6, save=TRUE, void=FALSE){
  if (is.null(chanel_type)){
    stop("\n Missing chanel type.\n")}
  if ( !is.null(gname) ){
    if ( gname == "All" ){ group <- All
  }else if(gname == "Parietal" ){group <- Parietal
  }else if(gname == "Frontal" ){group <- Frontal
  }else if(gname == "Frontal_left" ){group <- Frontal_left
  }else if(gname == "Frontal_right" ){group <- Frontal_right
  }else if(gname == "Occipital" ){group <- Occipital
  }else if(gname == "All" ){group <- All
  }else if(gname == "Parietal_left" ){group <- Parietal_left
  }else if(gname == "Parietal_right" ){group <- Parietal_right
  }else if(gname == "Temporal" ){group <- Temporal
  }else if(gname == "Temporal_left" ){group <- Temporal_left
  }else if(gname == "Temporal_right" ){group <- Temporal_right
  }else {cat("Nesto nije dobro.\n")}
  }else {
    if ( is.null(group) ){stop("Senzori nisu odabrani.\n")}
    } else {
      gname <- attr(group, "name")
      if ( is.null(gname) ){
        if ( length(group) > 4 ){
          gname <- "neimenovana_grupa"
        } else {gname <- paste(group, collapse = ':' )}
      }
    }
    tM <- senzor_waves(sensors=group, chanel_type=chanel_type,
epoch = epoch, time_interval=time_interval)
    tmin <- attr(tM, "tmin")
    tmax <- attr(tM, "tmax")
    time <- seq(tmin, tmax) - tmin + 1
  }
}

```

```

dfM <- tM %>% select(time, senzor)
cols_select <- colnames(dfM)[time]
df <- dfM %>% gather(time, value, cols_select, na.rm = TRUE)
%>% mutate(x=sub("t","",time) %>% as.integer())
%>% select(-time)
value <- df$value
ybreaks <- seq(from=min(value), to=max(value), by = 20)
ybreaks <- round(ybreaks, 0)
ylabels <- as.character(ybreaks)
x <- unique(df$x)
xbreaks <- seq(from=min(x), to=max(x), by = 20)
xlabels <- as.character(round(xbreaks - time_shift, 0))
naslov <- paste0("group = {", gname, "}, epoch=", epoch, ",
chanel=", chanel_type)
p <- ggplot(df, aes(x, value))
for (sname in group){
p <- p + geom_line(data=df %>% filter(senzor==sname),
aes(x=x, y=value, color=senzor))+
geom_hline(yintercept = 0, colour = "black", size = 0.03)
+ theme_bw()}
p <- p + scale_x_continuous(name = "Vrijeme (ms)",
breaks=xbreaks, labels=xlabels) +
scale_y_continuous(name = "Jakost polja (fT)", breaks=ybreaks,
labels=ylabels)
if (void){
p <- p + theme_void()
} else {
p <- p + ggtitle(naslov)
if (save){
fname <- paste0("grupa_", gname, "_", chanel_type, "_", epoch)
p <- p + theme(legend.position="bottom",
legend.direction="horizontal", legend.title=element_blank(),
legend.key=element_rect(fill='white'),
legend.text=element_text(size=10))
save_plot(p, fname, width=width, height=height)
} else {
p + theme(legend.position="none")}}

```


7.1.2 Funkcija *crtaj_rms_wave*

```

crtaj_rms_wave <- function( senzors=NULL, epoch="s1",
chanel_type="mag", time_interval=NULL){
tM <- senzor_waves(senzors=senzors, chanel_type=chanel_type,
epoch = epoch, time_interval=time_interval)
tmin <- attr(tM, "tmin")
tmax <- attr(tM, "tmax")
df <- tM %>% filter(type == chanel_type)
%>% filter(senzor %in% senzors) %>%
filter(epoch %in% epoch)
naslov <- "RMS: "
value <- RMS(df)
x <- seq(tmin, tmax)
df <- tibble(x, value)
vmin <- min(value, na.rm = TRUE)
vmax <- max(value, na.rm = TRUE)
ybreaks <- seq(from=0, to=vmax, by = 20)
ylabels <- as.character(round(ybreaks,0))
xbreaks <- seq(from=tmin, to=tmax, by = 20)
if ( !(time_shift %in% xbreaks) ){
xbreaks <- c(xbreaks, time_shift) %>% sort()}
xlabels <- as.character(round(xbreaks-time_shift,0))
gname <- ""
if ( !is.null(attr(senzors, "name"))){
gname <- attr(senzors, "name")
} else {
gname <- paste(senzors, collapse = ',')
naslov <- paste(naslov, "epoch=", epoch, ",
chanel=", chanel_type, ",
senzori = {", gname, "}")
p <- ggplot(df, aes(x=x, y=value)) +
geom_line(colour="#CC0000")+
scale_x_continuous(name = "Vrijeme (ms)", breaks=xbreaks,
labels=xlabels)+ scale_y_continuous(name="Jakost polja (fT)",
breaks=ybreaks, labels=ylabels) + ggtitle(naslov)+ theme_bw()
p}

```

7.2 MEG_VIEW.R

```

source("lib.senzori.R")
library(shiny)
library(shinythemes)
library(datasets)

ui <- tagList(navbarPage( h1("~ ~ MEG VIEW ~ ~"), theme =
shinytheme("cosmo"), navbarMenu( h3("Plot"),
tabPanel(h4("Senzori"), sidebarPanel( width = 2, div(style =
"font-size: 12px;",

radioButtons("epoch", h4("Epoha"), c("s1", "s2"), inline =
TRUE),

radioButtons("sensor_type", label = h4("Vrsta senzorske
jedinice"), choices = c(Magnetometar="mag",
Planarni_gradiometar_long = "long", Planarni_gradiometar_lat
= "lat"), inline = FALSE),

selectInput("sensors", h4("Senzori"), choices =
c(MEG011_FL="MEG011", MEG012_FL="MEG012",
MEG013_TL="MEG013", MEG014_TL="MEG014", MEG021_TL="MEG021",
MEG022_TL="MEG022", MEG023_TL="MEG023", MEG024_TL="MEG024",
MEG031_FL="MEG031", MEG032_FL="MEG032", MEG033_TL="MEG033",
MEG034_TL="MEG034", MEG041_TL="MEG041", MEG042_TL="MEG042",
MEG043_TL="MEG043", MEG044_TL="MEG044", MEG051_FL="MEG051",
MEG052_FL="MEG052", MEG053_FL="MEG053", MEG054_FL="MEG054",
MEG061_FL="MEG061", MEG062_FL="MEG062", MEG063_TL="MEG063",
MEG064_FL="MEG064", MEG071_TL="MEG071", MEG072_TL="MEG072",
MEG073_TPR="MEG073", MEG074_TPL="MEG074", MEG081_FL="MEG081",
MEG082_FL="MEG082", MEG091_FR="MEG091", MEG092_FR="MEG092",
MEG093_FR="MEG093", MEG094_FR="MEG094", MEG101_FR="MEG101",
MEG102_FR="MEG102", MEG103_FR="MEG103", MEG104_TR="MEG104",
MEG111_TR="MEG111", MEG112_TR="MEG112", MEG113_TR="MEG113",
MEG114_TR="MEG114", MEG121_FR="MEG121", MEG122_FR="MEG122",
MEG123_FR="MEG123", MEG104_FR="MEG124", MEG131_TR="MEG131",
MEG132_TR="MEG132", MEG133_TR="MEG133", MEG134_TR="MEG134",

```

```

MEG141_FR="MEG141", MEG142_FR="MEG142", MEG143_TR="MEG143",
MEG144_TR="MEG144", MEG151_TL="MEG151", MEG152_TPL="MEG152",
MEG153_PL="MEG153", MEG154_TPL="MEG154", MEG161_TPL="MEG161",
  MEG162_TPL="MEG162", MEG163_PL="MEG163", MEG164_PL="MEG164",
MEG171_O="MEG171", MEG172_PL="MEG172", MEG173_O="MEG173",
MEG174_O="MEG174", MEG181_TPL="MEG181", MEG182_TPL="MEG182",
MEG183_O="MEG183", MEG184_PL="MEG184", MEG191_O="MEG191",
MEG192_O="MEG192", MEG193_O="MEG193", MEG194_O="MEG194",
MEG201_O="MEG201", MEG202_O="MEG202", MEG203_O="MEG203",
MEG204_O="MEG204", MEG211_O="MEG211", MEG212_O="MEG212",
MEG213_O="MEG213", MEG214_O="MEG214", MEG221_TPR="MEG221",
MEG222_TPR="MEG222", MEG223_PR="MEG223", MEG224_O="MEG224",
MEG231_O="MEG231", MEG232_O="MEG232", MEG233_O="MEG233",
MEG234_O="MEG234", MEG241_TPR="MEG241", MEG242_TPR="MEG242",
MEG243_PR="MEG243", MEG244_PR="MEG244", MEG251_O="MEG251",
MEG252_PR="MEG252", MEG253_O="MEG253", MEG254_O="MEG254",
MEG261_TR="MEG261", MEG262_TPR="MEG262", MEG263_PR="MEG263",
MEG264_TPR="MEG264"), multiple = TRUE),
fluidRow(column(12, verbatimTextOutput("sensors"))),

sliderInput("time_interval", h4("Vremenski interval:"), min
= -100, max = 500, c(min, max))

), mainPanel(plotOutput("sensorsplot", height = "700px",
width = "1300px", click = "plot_click"), textOutput("info")
) ), tabPanel(h4("Grupe senzora"), sidebarPanel( width = 2,
div(style = "font-size: 12px;",

radioButtons("epoc", h4("Epoha"), c("s1", "s2"), inline =
TRUE),

radioButtons("sensor_typ", label = h4("Vrsta senzorske
jedinice"), choices = c( Magnetometar="mag",
Planarni_gradiometar_long = "long", Planarni_gradiometar_lat
= "lat"), inline = FALSE),

radioButtons("group", label = h4("Grupe senzora"), choices =
c(Frontalni = "Frontal", Frontalni_lijevi = "Frontal_left",
Frontalni_desni = "Frontal_right", Temporalni= "Temporal",

```

```
Temporalni_lijevi= "Temporal_left", Temporalni_desni =
"Temporal_right", Parijetalni = "Parietal",
Parijetalni_lijevi = "Parietal_left", Parijetalni_desni =
"Parietal_right", Okcipitalni = "Occipital", Svi = "All"),
inline = FALSE),
```

```
sliderInput("time_int", h4("Vremenski interval:"), min =
-100, max = 500, c(min, max)) ) ), mainPanel(
plotOutput("plot", height = "700px", width = "1300px", click
= "plot_click1"), textOutput("info1") ) ) ), navbarMenu(
h3("RMS-plot"), tabPanel(h4("Senzori"), sidebarPanel( width
= 2, div(style = "font-size: 11px;",
```

```
radioButtons("epo", h4("Epoha"), c("s1", "s2"), inline =
TRUE),
```

```
radioButtons("sen_typ", label = h4("Vrsta senzorske
jedinice"), choices = c(Magnetometar="mag",
Planarni_gradiometar_long = "long", Planarni_gradiometar_lat
= "lat"), inline = FALSE),
```

```
selectInput("sen", h4("Senzori"), choices =
c(MEG011_FL="MEG011", MEG012_FL="MEG012",
MEG013_TL="MEG013", MEG014_TL="MEG014", MEG021_TL="MEG021",
MEG022_TL="MEG022", MEG023_TL="MEG023", MEG024_TL="MEG024",
MEG031_FL="MEG031", MEG032_FL="MEG032", MEG033_TL="MEG033",
MEG034_TL="MEG034", MEG041_TL="MEG041", MEG042_TL="MEG042",
MEG043_TL="MEG043", MEG044_TL="MEG044", MEG051_FL="MEG051",
MEG052_FL="MEG052", MEG053_FL="MEG053", MEG054_FL="MEG054",
MEG061_FL="MEG061", MEG062_FL="MEG062", MEG063_TL="MEG063",
MEG064_FL="MEG064", MEG071_TL="MEG071", MEG072_TL="MEG072",
MEG073_TPR="MEG073", MEG074_TPL="MEG074", MEG081_FL="MEG081",
MEG082_FL="MEG082", MEG091_FR="MEG091", MEG092_FR="MEG092",
MEG093_FR="MEG093", MEG094_FR="MEG094", MEG101_FR="MEG101",
MEG102_FR="MEG102", MEG103_FR="MEG103", MEG104_TR="MEG104",
MEG111_TR="MEG111", MEG112_TR="MEG112", MEG113_TR="MEG113",
MEG114_TR="MEG114", MEG121_FR="MEG121", MEG122_FR="MEG122",
MEG123_FR="MEG123", MEG104_FR="MEG124", MEG131_TR="MEG131",
```

```

MEG132_TR="MEG132", MEG133_TR="MEG133", MEG134_TR="MEG134",
MEG141_FR="MEG141", MEG142_FR="MEG142", MEG143_TR="MEG143",
MEG144_TR="MEG144", MEG151_TL="MEG151", MEG152_TPL="MEG152",
MEG153_PL="MEG153", MEG154_TPL="MEG154", MEG161_TPL="MEG161",
MEG162_TPL="MEG162", MEG163_PL="MEG163", MEG164_PL="MEG164",
MEG171_O="MEG171", MEG172_PL="MEG172", MEG173_O="MEG173",
MEG174_O="MEG174", MEG181_TPL="MEG181", MEG182_TPL="MEG182",
MEG183_O="MEG183", MEG184_PL="MEG184", MEG191_O="MEG191",
MEG192_O="MEG192", MEG193_O="MEG193", MEG194_O="MEG194",
MEG201_O="MEG201", MEG202_O="MEG202", MEG203_O="MEG203",
MEG204_O="MEG204", MEG211_O="MEG211", MEG212_O="MEG212",
MEG213_O="MEG213", MEG214_O="MEG214", MEG221_TPR="MEG221",
MEG222_TPR="MEG222", MEG223_PR="MEG223", MEG224_O="MEG224",
MEG231_O="MEG231", MEG232_O="MEG232", MEG233_O="MEG233",
MEG234_O="MEG234", MEG241_TPR="MEG241", MEG242_TPR="MEG242",
MEG243_PR="MEG243", MEG244_PR="MEG24", MEG251_O="MEG251",
MEG252_PR="MEG252", MEG253_O="MEG253", MEG254_O="MEG254",
MEG261_TR="MEG261", MEG262_TPR="MEG262", MEG263_PR="MEG263",
MEG264_TPR="MEG264"), multiple = TRUE),
fluidRow(column(12, verbatimTextOutput("sen"))),

sliderInput("tim_interval", h4("Vremenski interval:"), min =
-100, max = 500, c(min, max)) ),
mainPanel(plotOutput("RMSoneplot", height = "700px", width =
"1300px", click = "plot_click2"), textOutput("info2") ),
tabPanel(h4("Grupe senzora"), sidebarPanel( width = 2,
div(style = "font-size: 11px;",

radioButtons("ep", h4("Epoha"), c("s1", "s2"), inline =
TRUE),

radioButtons("s_typ", label = h4("Vrsta senzorske
jedinice"), choices = c( Magnetometar="mag",
Planarni_gradiometar_long = "long", Planarni_gradiometar_lat
= "lat"), inline = FALSE),

radioButtons("rmsgroup", label = h4("Grupe senzora"),
choices = c(Frontalni = "Frontal", Frontalni_lijevi =
"Frontal_left", Frontalni_desni = "Frontal_right",

```

```

Temporalni= "Temporal", Temporalni_lijevi= "Temporal_left",
Temporalni_desni = "Temporal_right", Parijetalni =
"Parietal", Parijetalni_lijevi = "Parietal_left",
Parijetalni_desni = "Parietal_right", Okcipitalni =
"Occipital", Svi = "All"), inline = FALSE),

sliderInput("t_int", h4("Vremenski interval:"), min = -100,
max = 500, c(min, max)) ) ),
mainPanel(plotOutput("rms_plot", height = "700px", width =
"1300px", click = "plot_click3"), textOutput("info3") ) ) ),

tabPanel( h3("Raspodjela senzora"), "Napomena: MEG11 =
MEG111, MEG112, MEG113", img(src="podjela.png") ) ) )

server <- function(input, output) {

output$epoch <- renderPrint({ input$epoch })
output$sensor_type <- renderPrint({ input$sensor_type })
output$sensors <- renderPrint({ input$sensors })
output$time_interval <- renderPrint({ input$time_interval })

output$sensorsplot <- renderPlot({ crtaj_group_wave(group =
input$sensors, epoch=input$epoch, chanel=input$sensor_type,
time_interval=input$time_interval, save=FALSE) }) output$info
<- renderText( paste0("x=", input$plot_click$x -100, "ms,\n",
"y=", input$plot_click$y, "fT\n"))

output$epoc <- renderPrint({ input$epoc }) output$group <-
renderPrint({ input$group }) output$sensor_typ <-
renderPrint({ input$sensor_typ }) output$time_int<-
renderPrint({ input$time_int })

output$plot <- renderPlot({
crtaj_group_wave(epoch=input$epoc, gname=input$group,
chanel=input$sensor_typ,
time_interval=input$time_int, save=FALSE)}) output$info1 <-
renderText( paste0("x=", input$plot_click1$x -100, "ms,\n",
"y=", input$plot_click1$y, "fT\n"))

```

```

output$epo <- renderPrint({ input$epo }) output$sen <-
renderPrint({ input$sen }) output$sen_typ <- renderPrint({
input$sen_typ }) output$tim_interval <- renderPrint({
input$tim_interval })

output$RMSoneplot <- renderPlot({
crtaj_rms_wave(epoch=input$epo , senzors=input$sen ,
chanel=input$sen_typ , time_interval=input$tim_interval) })
output$info2 <- renderText( paste0("x=",
input$plot_click2$x -100, "ms,\n", "y=", input$plot_click2$y ,
"fT\n"))

output$ep <- renderPrint({ input$ep }) output$rmsgroup <-
renderPrint({ input$rmsgroup }) output$s_typ <-
renderPrint({ input$s_typ }) output$t_int <- renderPrint({
input$t_int })

output$rms_plot <- renderPlot({
crtaj_rms_wave(epoch=input$ep , senzors=get(input$rmsgroup) ,
chanel=input$s_typ , time_interval=input$t_int) })
output$info3 <- renderText( paste0("x=",
input$plot_click3$x -100, "ms,\n", "y=", input$plot_click3$y ,
"fT\n"))

}

shinyApp(ui , server)

```

Sažetak

Magnetoencefalografija je metoda funkcionalnog oslikavanja mozga kojom se mjere vrlo slaba magnetska polja. Takva magnetska polja zahtijevaju upotrebu više stotina supersjetljivih senzora. Obzirom na opsežnost podataka dobivenih MEG mjerenjem, njihova kvalitetna vizualizacija osnovni je preduvjet za daljnje analize. Cilj ovog diplomskog rada je izrada grafičkog korisničkog sučelja za vizualizaciju rezultata magnetoencefalografskih mjerenja. U izradi sučelja koristili smo programsko okruženje R koji je alat otvorenog koda te njegov paket Shiny. Sučelje omogućava učitavanje specifičnih .nc datoteka, prikaz MEG signala snimljenih na senzorskim jedinicama te prikaz usrednjenih MEG signala primenom funkcije RMS (efektivni signal). Također, pruža mogućnost izbora vrste senzora, prostorne lokacije senzora, broja senzora i vremenskog intervala te direktan prikaz magnitude signala u svakoj točki vektorskog prikaza valne forme. Ovako razvijeno sučelje daje doprinos akademskoj zajednici za analizu rezultata znanstvenih i medicinskih istraživanja MEG-om. Velika prednost korištenja ovog sučelja je mogućnost direktnog očitavanja magnitude i latencije signala.

Summary

Magnetoencephalography is a non-invasive functional brain imaging method for measuring extremely weak magnetic fields. Such neuromagnetic fields require the use of hundreds highly sensitive sensors. According to large amounts of recorded MEG data, good data visualization is the main precondition for further analysis. The aim of this thesis is to create a graphical user interface for visualization of the magnetoencephalographic measurement results. To create the interface, we used the free software environment R and its package Shiny. Created interface allows the user to load specific .nc files, display MEG signals recorded on sensor units and display averaged MEG signals using RMS (effective signal) function. It also provides the selection of different sensor types, sensor spatial locations, number of sensors and time interval. Signal magnitude preview in the waveform vectors at each point is possible as well. Developed interface contributes to the academic community for analyzing the results of scientific and medical research by MEG. The great advantage of using this interface is the ability to read magnitude and latency of the signal directly.

Životopis

Rođena sam u Mostaru, 05. rujna 1991. godine. Pohađala sam Osnovnu školu Ivana Mažuranića u Posušju. Nakon završene osnovne škole, upisala sam Gimnaziju fra Grge Martića u Posušju te maturirala s izvrsnim uspjehom. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja davala sam instrukcije iz matematike i drugih prirodnoslovnih predmeta te se tako razvila želja za nastavkom obrazovanja u prirodoslovnom smjeru. Godine 2010. sam upisala Integrirani preddiplomski i diplomski studij matematike i fizike, nastavnički smjer na Matematičkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Radila sam u osnovnoj školi Ivana Gorana Kovačića u Zagrebu školske godine 2018/2019.

Bibliografija

- Baumgartner, D. C. (1993). *Clinical Electrophysiology of the Somatosensory Cortex*. Springer-Verlag Wien GmbH, New York.
- Dalal, S., Zumer, J., Agrawal, V., Hild, K., and Nagarajan, S. (2004). NUTMEG: A Neuromagnetic Source Reconstruction Toolbox. *Neurology & Clinical Neurophysiology*.
- Davidovits, P. (2008). *Physics in biology and medicine, 3rd Edition*. Academic Press.
- Elekta-manual (2005). *Elekta Neuromag System Hardware, User's Manual*. Elekta Neuromag Oy, ELEKTA, Helsinki, Finland.
- Golubić, S. J. (2014). *Neurodinamika normalnoga i patologijom promijenjenoga osjetnoga procesiranja*. Disertacija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Fizički odsjek, Sveučilište u Zagrebu.
- Golubić, S. J., Jurašić, M. J., Sušac, A., Huonker, R., Gotz, T., and Haueisen, J. (2019a). Attention modulates topology and dynamics of auditory sensory gating. *Human Brain Mapping*, 40(10):2981–2994.
- Golubić, S. J., Jurašić, M. J., Sušac, A., Huonker, R., Gotz, T., and Haueisen, J. (2019b). Cortical dynamic of a dorsolateral prefrontal generator within auditory sensory gating network evoked by a paired-click paradigm. *Brain Topography*.
- Golubić, S. J., Sušac, A., Grilj, V., Ranken, D. M., Huonker, R., and Supek, S. (2011). Size matters: MEG empirical and simulation study on source localization of the earliest visual activity in the occipital cortex. *Medical & Biological Engineering*, Volume 49:545–554.
- Gramfort, A., Luessi, M., Lason, E., Engeman, D., Strohmeier, D., Brodbeck, C., Parkkonen, L., and Hämäläinen, M. (2014). MNE software for processing MEG and EEG data. *Neuroimage*, Volume 86:446–460.
- Guyton, A. C. and Hall, J. E. (2017). *Medicinska fiziologija-udžbenik*. Medicinska naklada, Zagreb.

- Hansen, P. C., Kringelbach, M. L., and Salmelin, R. (2010). *MEG: An Introduction to Methods*. Oxford University Press, Inc., New York.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., and Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, Volume 65:413–497.
- Hämäläinen, M. and Sarvas, J. (1987). Feasibility of the homogeneous head model in the interpretation of neuromagnetic fields. *Physics in Medicine and Biology*, 32(1):91–97.
- Jobst, C., Ferrari, P., Isabella, S., and Cheyne, D. (2018). BrainWave: A Matlab Toolbox for Beamformer Source Analysis of MEG Data. *Front. Neurosci.*
- Judaš, M. and Kostović, I. (2001). *Temelji neuroznanosti, I. online izdanje*. MF Zagreb – HIIM web stranica, <http://www.hiim.hr>.
- Nolte, G. and Hämäläinen, M. S. (2001). Partial signal space projection for artefact removal in MEG measurements: a theoretical analysis. *Physics in Medicine and Biology*, 46(11):2873–2887.
- Papanicolaou, A. C. (2009). *Clinical Magnetoencephalography and Magnetic Source Imaging*. Cambridge University Press, New York.
- Radović, A. (2015). *Upoznavanje sa sintaksom jezika R i njegova primjena u osnovnoj statističkoj i grafičkoj analizi podataka*, https://www.srce.unizg.hr/files/srce/docs/edu/R/s720_polaznik.pdf. Srce, Sveučilišni računski centar, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb.
- Sarvas, J. (1987). Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem. *Physics in Medicine and Biology*, 32(1):11–22.
- Supek, S., Stingl, K., Golubić, S. J., Sušac, A., and Ranken, D. (2006). Optimal spatio-temporal matrix subdivision for cortical neurodynamics estimation. In *Proceedings of International conference on biomagnetism 1*, pages 15–16.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., and Pantazis, Dimitrios and Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, Volume 2011.
- Tobimatsu, S. and Kakigi, R. (2016). *Clinical Applications of Magnetoencephalography*. Springer Japan.

- Venables, W., Smith, D., and ostali (2004). *Uvod u korištenje R-a - programskom okruženju za analizu podataka i grafički prikaz*, <https://cran.r-project.org/doc/contrib/Kasum+Legovic-UvodUr.pdf>.
- Vrba, J. and Robinson, S. E. (2001). Signal Processing in Magnetoencephalography. *Methods*, Volume 25:249–271.